October 1995
(edited May 1996)

Chloramines

Guideline

The recommended maximum acceptable concentration (MAC) for chloramines in drinking water is 3.0 mg/L (3000 µg/L). This MAC is based on a risk evaluation for monochloramine only, as monochloramine is usually the predominant chloramine and as information on dichloramine and trichloramine toxicity is insufficient to establish guidelines for these two compounds.

Identity, Use and Sources in the Environment

Pure monochloramine (NH_2Cl) is a colourless and unstable liquid with a melting point of –66°C. Monochloramine is soluble in cold water, alcohol and ether and slightly soluble in carbon tetrachloride and benzene.[1,3] Monochloramine should be recognized as being different from the commercial products known as chloramine B, chloramine T and dichloramine T, which are organic compounds produced by chlorinating benzenesulphonamide or para-toluenesulphonamide.[2] Monochloramine is produced by adding chlorine to a solution containing ammonia, by adding ammonia to a solution containing free residual chlorine or by adding premixed solutions of ammonia and chlorine to water.[4] The production of monochloramine, dichloramine ($NHCl_2$) and trichloramine (NCl_3) is highly dependent upon pH, the ratio of chlorine to ammonia-nitrogen and, to a lesser extent, temperature and contact time.[5,6] A pH between approximately 7.5 and 9.0 is optimum for the formation of monochloramine[6]; the ideal pH is 8.3.[7] A lower pH favours the formation of dichloramine (pH 4–6) and trichloramine (pH <4.4). A chlorine to ammonia-nitrogen ratio of 3–5:1 is optimum for monochloramine formation. A ratio of between 5:1 and 7.6:1 favours dichloramine production, and trichloramines are produced at higher ratios. Contact times between chlorine and ammonia in the chloramination process may have to be increased if the pH is beyond the optimum range and the temperature is below 20°C.[6]

Monochloramine may be a by-product of drinking water chlorination, or it may be added to maintain residual disinfection activity in a potable water distribution system, as persistence of residual chloramine in the distribution system is excellent.[2,8] Monochloramine is recognized as a less effective disinfectant than chlorine. Chloramine is considered to have moderate biocidal activity against bacteria and low biocidal activity against viruses and protozoan cysts.[2,8] Some bacteria may be inactivated by disinfection with chloramine; however, much longer contact times are required for viruses and cysts.[7,9] Chloramine has been labelled by the U.S. Environmental Protection Agency (EPA) as a secondary disinfectant.[7] Inactivation of organisms using monochloramine requires larger concentrations and a longer contact time than chlorine disinfection.[10] Monochloramine efficacy has, however, been demonstrated in a number of studies. Brodtmann and Russo[11] evaluated the bacteriological quality of the Jefferson Parish Water Department, a water system that used chloramine as the primary disinfectant for 30 years. They reported that chloramine treatment was effective in destroying 60% of the total bacterial population and 88% of the coliform bacteria in the clarified effluent before sand filtration with a contact time of less than 10 minutes. Furthermore, Lechevallier *et al.*[12] stated that monochloramine was better than or as effective as free chlorine for inactivation of biofilm bacteria, as the greater penetrating power of monochloramine seemed to compensate for its limited disinfection activity. In a model distribution system study, results suggested that biofilms can be controlled using monochloramine levels ranging from 2 to 4 mg/L, but further research is needed to confirm these results in a full-scale distribution system.[13]

Bull and Kopfler[14] determined that the concentration of chloramine required for a stable residual in the distribution system is between 0.5 and 2.0 mg/L, whereas the American Water Works Association recommends a goal of 2.0 mg/L combined chlorine residual for water leaving the treatment plant and a level of 1.0 mg/L combined chlorine throughout the distribution system.[6]

In chlorination of either potable water or wastewater, both free chlorine and monochloramine can react with organic nitrogen compounds to form organochloramines, which are generally non-germicidal.[7] Transfer of active chlorine (Cl^+) to nitrogenous organic compounds can occur by a direct transfer and by hydrolysis of monochloramine to hypochlorous acid (HOCl), which can then react with the substrate.[15] Monochloramine is an intermediate in the Raschig process for the industrial production of hydrazine.[16,17]

Exposure

No data are available on levels of monochloramine in air or food, and there are few data on concentrations of monochloramine in Canadian drinking water supplies. Neden *et al.*[18] reported a study by the Greater Vancouver Water District, which compared the effects of using either chlorine or chloramine as the secondary disinfectant on bacterial regrowth in a distribution system. In their study, it was determined that chloramine was better able to attain and maintain a disinfection residual. Total chloramine residuals (after 10 minutes) ranged between 1.5 and 2.0 mg/L in cold months and between 2.5 and 3.0 mg/L in warmer-water months. A residual of ≥1.0 mg/L was observed throughout the distribution system; however, this target level was inadequate to maintain an acceptable coliform level, and the average residual level was later increased to >2.0 mg/L. Generally, the chloraminated water had a lower heterotrophic plate count, fewer taste and odour complaints, fewer positive coliform counts and a more stable residual than chlorinated water.

A telephone survey on chloramination practices in Edmonton, Toronto, Brantford and Ottawa–Carleton was summarized in a report prepared for the Greater Vancouver Regional District.[19] Chloramine was used in these cities as a secondary disinfectant, providing a chloramine residual ranging between 0.7 and 2.0 mg/L. Chloramine residuals in the United States range from 0.6 to 5.0 mg/L; 75% of utilities have finished water with chloramine residual levels between 1.0 and 3.0 mg/L entering the distribution system.[6]

The switch from secondary chlorination to chloramination by the Regional Municipality of Ottawa–Carleton in the summer of 1992 resulted in an average chloramine residual of 0.92 mg/L (95% of which was monochloramine) leaving the plant and an average residual of 0.71 mg/L in the distribution system. The switch to chloramination, to control the formation of trihalomethanes (THMs), produced no observable changes in the bacteriological quality of the drinking water.[20] More recently, the municipality increased the average residual in the distribution to 1 mg/L to achieve an acceptable level at the end of the distribution system.[21]

Aqueous solutions of monochloramine, formed by the chlorination of natural water containing ammonia, are of primary environmental significance.[2] Monochloramine is persistent in the environment. Under normal conditions, monochloramine is the principal chloramine in water and chlorinated wastewater.[22] Jolley *et al.*[23] reported monochloramine and dichloramine at concentrations ranging from 0.0321 to 0.9979 mg/L and from 0.0020 to 0.6950 mg/L, respectively, in secondary sewage effluents or cooling water samples. Chloramines may also be present in swimming pools.[24]

Analytical Methods and Treatment Technology

Chloramines are usually measured as "combined" chlorine residual using chlorine residual determination procedures. The "combined" chlorine residual is calculated as the difference between the total and free chlorine residuals. Analytical procedures must be able to distinguish between free and combined chlorine. The speciation of the individual chloramines can be determined by multi-stage procedures of the chlorine residual determination.

As the analysis of these "combined" chlorine species can be influenced by several factors, including pH, temperature, reaction time and the presence of other ions in the water source, analysts should be aware of the potential effect of these factors in each analytical approach. Analysts should also be aware of potential problems resulting from the instability of residual chlorine and of the requirement for immediate residual chlorine determination to obtain accurate results.

The chlorine residual can be determined by various standard methods. Choice methods for analysing combined chlorine residuals include the amperometric titration method (4500-Cl D) and the N,N-diethyl-p-phenylenediamine (DPD) ferrous titrimetric (4500-Cl F) and colorimetric (4500-Cl G) methods.[25]

The amperometric titration method can be used to determine total chlorine and to differentiate between free and combined chlorine. A further differentiation into monochloramine and dichloramine fractions is then possible by control of the potassium iodide (KI) concentration and pH. Possible interferences with this method include nitrogen trichloride, chlorine dioxide, free halogens, certain organic chloramines, copper and silver. This method is very accurate, but it requires great care and technical skill to obtain accurate results.[25] It is generally not suitable for field use, owing to the complexity of the instrumentation.[26]

The DPD methods have been widely accepted and have become the standard testing procedures in the field.[26] They allow complete differentiation of chlorine species by using a small amount of iodide ion (as KI) as a catalyst. Compounds that may interfere with the analysis include oxidized manganese, copper and chromate. A high concentration of combined chlorine can break through into the free chlorine fraction; procedure modifications can be used to avoid this problem. The DPD titrimetric method has a detection limit as low as 0.018 mg/L as Cl_2 and requires careful pH control for accurate results.[25] The DPD colorimetric method has a detection limit of 0.010 mg/L under ideal conditions.[25]

Monochloramine hydrolyses slowly in aqueous solutions.[4] Aeration and boiling of water are not effective for the removal of monochloramine[27]; a minimal aeration loss of 10–15% has been reported with monochloramine.[7] Ultraviolet light depletes only free chlorine, whereas chloramines seem to be quite stable in sunlight. Chloramine decay has been suggested to be at most 0.2 mg/L per sunlight hour between 10 a.m. and 2 p.m. (latitude 30–40°N).[7] Pure chloramines can be removed by granular activated carbon.[7] Two reducing agents commonly used for removing chloramine for special water uses are sodium thiosulphate and ascorbic acid.[6]

Health Effects

Kinetics and Metabolism

Abdel-Rahman *et al.*[28] reported that the half-life for ^{36}Cl absorption following oral administration of $NH_2{}^{36}Cl$ in rats was 2.49 hours, whereas the elimination half-life from plasma was 38.8 hours. The peak plasma level of ^{36}Cl was reached eight hours following administration. The ^{36}Cl plasma level remained at a plateau for 8–48 hours after administration. The distribution scheme of ^{36}Cl after oral administration of $NH_2{}^{36}Cl$ showed that the highest ^{36}Cl activity was in the plasma and whole blood and the lowest activity was in the liver, ileum and fat. The chloride metabolite is excreted mainly in the urine.[28] In humans, it appears that most of the monochloramine from drinking water would reach the stomach intact; however, monochloramine rapidly decays in stomach fluid, and free monochloramine is not expected to enter systemic circulation.[29]

Scully and White[30] discussed the types of transformation that monochloramine might undergo in the body. The authors suggested that the formation of disinfection by-products from the reaction of organic or inorganic compounds present in the saliva or gastric fluid could be expected, rather than the absorption of intact inorganic monochloramine at low concentrations. Organic chloramino acids can potentially form in gastric fluid exposed to inorganic monochloramine. Monochloramine may transfer its chlorine atom to organic amines and amino acids.[31]

Scully and White[30] stated that monochloramine can react with organic compounds by three basic mechanisms: oxidation of the molecule, substitution of the chlorine atom for another atom, and addition to an unsaturated molecule. The chemical reactions of the disinfectants may vary between the saliva and stomach owing to differences in pH, chloride ion concentration and organic substance concentrations. The authors concluded that different products could be formed at different dose levels and that more toxicologically significant products may be formed at low dosages that would be destroyed at higher doses. Slight inhibition of glutamine and glucose transport systems has been reported using HeLa cells and rat mesenteric lymphocytes. This inhibition may be due to the monochloramine binding to the thiol groups present on the membrane.[32] Inactivation of a number of enzyme systems has been reported with chloramine.[33]

Effects in Humans

Mixing solutions of ammonia and sodium hypochlorite results in acrid monochloramine and dichloramine fumes.[34] Inhalation of chloramine fumes from mixing household cleaning agents (ammonia and sodium hypochlorite bleach) results in burning in eyes and throat, transient cough, dyspnoea, nausea and vomiting. In mucosa, chloramines decompose to ammonia and hypochlorous acid, which can combine with moisture to form hydrochloric acid and nascent oxygen. Corrosive effects of ammonia and hydrochloric acid also contribute to chloramine-induced respiratory tract damage.[35] Metabolic acidosis related to chloramine exposure has also been hypothesized in a case report. Enzymological measures were used to investigate the possible toxic mechanism of chloramine. The authors reported an enzyme inhibition of carbonic anhydrase and aldehyde dehydrogenase and an enhancement of superoxide dismutase in a simulated *in vitro* experiment using monochloramine in the inhibition assay.[36] Chloramine exposure may also account for some of the eye irritation observed in swimming pools.[24,37]

Methaemoglobinaemia and haemolysis in dialysis patients have been reported with chloramine use.[14,38,39] In 1987, 100 patients receiving haemodialysis at a special outpatient dialysis centre (OPDC) were exposed to chloramine-contaminated dialysate when the carbon filter in the centre's water processing system failed.[40] During the subsequent three weeks, at least 41 patients required transfusions to treat the haemolytic anaemia that resulted from the chloramine exposure. There was, however, no evidence of a relationship between the chloramine exposure incident and deaths at the OPDC

during that time. Chloramine oxidizes haemoglobin to methaemoglobin and induces damage to the hexose monophosphate shunt (HMPS), which protects the red cells from oxidant damage through generation of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.[38,39] The HMPS damage in red cells reduces the cells' capacity to protect themselves against oxidant damage. Individuals with a glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency may be at increased risk from a variety of oxidant compounds. Although global in its distribution, G6PD deficiency has been encountered with greatest frequency in the tropical and subtropical zones of the eastern hemisphere.[41] Some groups may, therefore, be more sensitive to exposure to chloramines.[42] It should be noted, however, that these haematological effects have not been observed in some experimental animal studies following oral administration of monochloramine.[14,43] The dialysed route of exposure appears not to be relevant to exposure via drinking water but is useful for elucidation of potential mechanisms of toxicity.

No significant changes were observed in 10 healthy male volunteers receiving monochloramine in drinking water at concentrations of 0, 0.01, 1.0, 8.0, 18.0 or 24.0 mg/L; each volunteer had five three-day sequences at each of the five dose levels. On the first day of each three-day treatment sequence, each volunteer ingested 1 L of water in two 500-mL portions. The second 500-mL portion was administered four hours after the first. No disinfectant was administered on the second and third day, as these two days served as follow-up observation days on which a battery of parameters was monitored to assess the biochemical and physiochemical response. The control group received untreated water. In a second phase, groups of 10 subjects received 5 mg/L monochloramine in their drinking water for 12 weeks. Each subject received 500 mL daily. Physiological examinations, including blood and urine samples and taste evaluations, were conducted on a weekly basis during the treatment period and for eight weeks following cessation of treatment. The authors concluded that under the conditions of the experiment, no definitive detrimental physiological impacts were identified in either of these phases.[44]

Forty-eight men received monochloramine in drinking water at concentrations of 0, 2 or 15 mg/L for four weeks. Almost all subjects had consumed chlorinated drinking water prior to the study. In individuals exposed to 2 mg/L, there were no significant changes in total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins A1, A2 and B, and thyroid function when compared with the control group. At 15 mg/L, increases in the level of plasma apolipoprotein B were observed. The authors concluded that monochloramine at 2 mg/L did not affect lipid or thyroid metabolism in healthy men; however, limitations of the study, including relatively brief baseline and treatment periods and consumption by almost all subjects of chlorinated drinking water from local water supplies before entry into the study, suggested that further research was required.[45]

There have been a number of epidemiological studies that have associated chlorinated drinking water with bladder and colon cancer, but few studies were found that specifically involved chloraminated drinking water. In a preliminary report, Zierler *et al.*[46] examined mortality patterns of residents in Massachusetts living in communities using drinking water treated either by chlorine or by chloramine. They reported a slight excess of deaths from pneumonia and influenza in communities where water was disinfected by chloramine. There was also some indication that bladder cancer mortality was excessive among residents of communities with chlorinated drinking water when compared with residents of communities with chloraminated drinking water. The authors noted, however, that the study may have been influenced by unidentified or uncontrolled confounding factors.

Later, Zierler *et al.*[47] conducted a case–control study of inhabitants of 43 communities to investigate the possible association between chlorinated drinking water and bladder cancer. The study was based on data records and interviews with informants of 614 people (cases) who had died from bladder cancer and of 1074 people (controls) who had died from other causes. Persons from the 20 communities with chloraminated water were considered to be "non-exposed." THM levels were 2–9 times lower in the chloraminated water than in the chlorinated water. The authors concluded that, as previously reported, there was a positive association between the incidence of bladder cancer and the consumption of chlorinated drinking water, as there was an increase in the frequency of bladder cancer mortality (odds ratio [OR] = 1.6; confidence interval = 1.2–2.1) among lifetime residents of communities receiving chlorinated drinking water compared with residents of communities receiving chloraminated drinking water. Some slight evidence of a dose–response relationship was also seen, with an OR of 1.6 for lifetime consumers of chlorinated water and an OR of 1.4 for people exposed for half or more of their lives. The study results were thus consistent with the interpretation that risk for this concern was lower for use of chloramination than for chlorination, provided that the association was a real one. It should be noted, however, that, in 1992, the U.S. EPA pointed out that there were a number of flaws in published epidemiological studies reporting a link between chlorine and/or chloramine and cancers of the colon and bladder.[48]

Toxicological Studies

In a study comparing chlorine dioxide, chlorate, chlorite and monochloramine, chemicals were administered in drinking water (dose levels for monochloramine were not stated clearly) to seven female and five male African green monkeys using 30- to 60-day subchronic rising dose protocols. Each animal served as its own control; between chemicals, the animals were rested for 6–9 weeks. Various effects, such as effects on thyroid metabolism and haematological changes, were reported for some chemicals, but not following administration of monochloramine at 100 mg/L.[49]

No induction of gamma-glutamyltranspeptidase foci, a potential indicator of carcinogenicity, was observed in nine male Sprague-Dawley and Fischer 344 rats exposed to 14.75 mg/kg chloramine (route not specified) 24 hours after a partial hepatectomy. Seven days after initiation, promotion by 500 ppm phenobarbital in the drinking water was begun; after 10 weeks of exposure, the rats were removed from exposure to the promoter for one week and then sacrificed.[50]

Administration of monochloramine in drinking water at 0, 2.5, 25, 50, 100 or 200 mg/L to A/J male mice (12 animals per treatment group) for 30 days resulted in body weight loss in the three highest dose groups. No evidence of haemolysis was reported.[51]
In a limited study, changes in body weight and haematological parameters, such as decreased red blood cell count and haematocrit, reduced haemoglobin concentration and reduced mean corpuscular haemoglobin, were observed in four male Sprague-Dawley rats exposed for up to 12 months to maximum monochloramine concentrations of 100 mg/L.[52] Body weights decreased by 8% after three months and by 17% by the end of treatment. Administration of single monochloramine doses (3 mL) of 0, 10, 20 or 40 mg/L by gavage to groups of four male Sprague-Dawley rats resulted in increases of glutathione (GSH) at 30 and 60 minutes after treatment, although concentrations returned to normal after two hours. In a subsequent experiment, decreases in GSH were observed in rats four months after receiving monochloramine at doses of 1 or 100 mg/L in their drinking water. After 12 months, GSH levels were reduced in all treatment groups (1, 10 or 100 mg/L). Decreased red blood cell count and haematocrit were reported at concentrations of 10 and 100 mg/L after three months, and haemoglobin and mean corpuscular haemoglobin concentrations were reduced at 100 mg/L after 10 months. An increased osmotic fragility was also observed in the 10 and 100 mg/L groups after two months' treatment. Treatment effects were analysed using analysis of variance (ANOVA); however, the statistical tests for significance in this study may not have been appropriate.

Revis *et al.*[53] reported changes in liver metabolism (liver cholesterol and liver triglycerides) in New Zealand white rabbits (five or six animals per treatment group) exposed to 15 ppm monochloramine in drinking water for nine months. Although some increases were reported in this study, a clear dose–response relationship between monochloramine and these lipids was not observed. Lipid droplet increases in the liver were also reported (dose not specified). Immunotoxic effects were reported in male Sprague-Dawley rats (12 animals per treatment group) exposed to monochloramine at concentrations of 0, 9, 19 or 38 mg/L in drinking water for nine weeks.[54] The doses were calculated to be approximately equivalent to 0, 0.9, 1.9 and 3.8 mg/kg bw per day.[55,56] At the highest dose, there was a reduction in spleen weight; at the middle and highest doses, there was augmented production of prostaglandin E_2; and at the lowest and middle doses, a decrease in antibody synthesis was observed.

In a subchronic study, monochloramine was administered to Fischer 344 rats and B6C3F$_1$ mice (10 animals of each sex per dose level) at concentrations of 0, 25, 50, 100, 200 and 400 mg/L in drinking water for 13 weeks. The most significant toxicological findings in mice were associated with liver damage. In treated mice, cytological alterations, characterized by an increase in the frequency of mitotic figures, bizarre chromatin patterns and increased cell size, were reported in males at 100, 200 and 400 mg/L. Liver cell necrosis was seen at the three lowest doses, and inflammation of the liver of females was observed at 100, 200 and 400 mg/L.[57] Although this subchronic study was completed and the results reported, the results are highly suspect. This study, run by the Gulf South Research Institute, was terminated because there was inadequate cataloguing of lesions, etc. Furthermore, the effects on the liver were not confirmed in the two-year chronic study conducted by the National Toxicology Program (NTP)[58] or in the subchronic study by Daniel *et al.*[59] For these reasons, this study has not been considered further in this report.

In an adequate subchronic study, Daniel *et al.*[43] exposed Crl:CD BR Sprague-Dawley rats (10 animals of each sex per treatment group) to 0, 25, 50, 100 or 200 mg/L monochloramine in drinking water for 90 days; corresponding doses were equivalent to 0, 1.8, 3.4, 5.8 and 9.0 mg/kg bw per day in males and 0, 2.6, 4.3, 7.7 and 12.1 mg/kg bw per day in females. There was a significant dose-related reduction in daily water consumption in both sexes and a dose-related decrease in the average daily food consumption of males, significant at the highest dose only. Average body weight gains in both sexes of the highest treatment groups were approximately 51% those of the controls. Final mean body weights were significantly reduced in

both sexes at 200 mg/L (approximately 21% in males and 11% in females), and mean weight gains were significantly reduced in females at 200 mg/L only and at ≥50 mg/L in males. Absolute liver and spleen weights were decreased in both sexes at the highest dose level. Although these weight reductions appeared to be dose-related in males, subsequent histopathological examination did not reveal any target organs or any treatment-related changes. Reductions in red blood cell count at 100 and 200 mg/L, the significant decrease in haematocrit at 100 mg/L and a reduction in serum calcium levels in males were not considered treatment-related. Based on the decrease in organ and body weights observed in both sexes, the authors concluded that 200 mg/L was the lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL) and that 100 mg/L — equivalent to 5.8 and 7.7 mg/kg bw per day in male and female rats, respectively — was the no-observed-adverse-effect level (NOAEL).

In a second subchronic study by Daniel *et al.*,[59] male and female (10 animals of each sex per treatment group) $B6C3F_1$ mice received 0, 12.5, 25, 50, 100 and 200 mg/L monochloramine in their drinking water for 90 days. Corresponding doses were equivalent to 0, 2.5, 5.0, 8.6, 11.1 and 15.6 mg/kg bw per day for males and 0, 2.8, 5.3, 9.2, 12.9 and 15.8 mg/kg bw per day for females. Food consumption was decreased in both males and females; the decrease was significant for females at the two highest dose levels. Water consumption was significantly decreased in males at the two highest doses and at all doses for females. A number of haematological and clinical changes were observed (increase in white blood cells, decrease in mean corpuscular volume, several minor changes in serum enzymes, etc.); however, none was considered treatment-related. Significantly decreased organ weights (including liver, heart, lung and spleen) were observed at the two highest dose levels. Some increases in relative organ weights were also reported at the highest dose. At 100 mg/L, final mean body weights were reduced by approximately 10% and 7% for males and females, respectively; at 200 mg/L, body weight reductions reached approximately 25% in males and 19% in females. Average body weight gains in males at 100 mg/L and 200 mg/L were approximately 69% and 19% of those of controls, respectively; in females, they were approximately 71% and 38% of those of controls, respectively. No compound-related gross or microscopic lesions were observed in the animals. The authors concluded that, based on the decreased organ weights, weight gain and food and water consumption, 50 mg/L (8.6 mg/kg bw per day in males; 9.2 mg/kg bw per day in females) was the NOAEL. The authors stated that the results suggest that monochloramine induces effects via an indirect mechanism, e.g., nutritional deficiencies, rather than a direct toxicological effect on specific organs or tissues.

The carcinogenicity of monochloramine has been investigated in a recently completed NTP study.[58] Doses of 0, 50, 100 or 200 ppm were administered in drinking water to groups of 70 male and 70 female F344/N rats or $B6C3F_1$ mice for two years. In rats, calculated estimates of time-weighted average doses were 0, 2.6, 4.8 and 8.7 mg/kg bw per day in males and 0, 2.8, 5.2 and 9.5 mg/kg bw per day in females. There was a dose-related decrease in water consumption in both sexes; feed consumption in dosed rats was similar to that of controls. Mean body weights of high-dose rats of both sexes were consistently 5–10% lower than those of other dosed groups. However, at week 97, at the highest dose administered, female rats showed a mean body weight loss of 13%; at week 101, mean body weight was 12% lower than in controls in both sexes. Interim sacrifices (10 animals per sex per dose) were conducted at weeks 14 and 66. At week 14, the mean body weight of high-dose males was significantly lower (9%, $P \leq 0.01$) than that of controls; at week 66, mean body weights were significantly lower ($P \leq 0.05$) than those of controls for both sexes (females 8%; males 6%). Slight decreases in liver and kidney weights in the high-dose males and increases in brain to body weight and kidney to body weight ratios of high-dose male and female rats were related to decreases in body weight. No other clinical findings, effects on survival or gross microscopic lesions were attributable to the consumption of chloraminated water. There was, however, a marginal increase in the incidence of mononuclear cell leukaemia in females — i.e., 8/50 (16%), 11/50 (22%), 15/50 (30%) and 16/50 (32%) for control, low-, mid- and high-dose groups, respectively. Trend analysis tests were significant ($P < 0.05$). However, there was no indication of reduced latency of leukaemia, and there was no supporting evidence of this effect in males.

In mice, in the same study, calculated estimates of time-weighted average doses were 0, 5.0, 8.9 or 15.9 mg/kg bw per day in males and 0, 4.9, 9.0 or 17.2 mg/kg bw per day in females. As was observed in rats, there were dose-related decreases in water consumption and mean body weights of both sexes. Feed consumption was similar to that of controls in males and only slightly lower that that of controls in high-dose females. After week 37, mean body weights of high-dose males were 10–22% lower than those of controls, and mean body weights were 10–35% lower than those of controls in high-dose females after week 8. Interim sacrifices (10 animals per sex per dose) were conducted at weeks 15 and 66. At week 15, the mean body weights of high-dose males and females were significantly lower than those of controls (9%, $P \leq 0.05$

for males; 16%, $P \leq 0.01$ for females). At week 66, the mean body weights of mid- and high-dose males were significantly lower (9%, $P \leq 0.01$) than those of controls. Differences in organ weights and organ to body weight ratios observed in high-dose mice at weeks 15 and 66 were related to decreases in body weights. No other clinical findings or effects on survival rates were attributable to the consumption of chloraminated water. Renal tubular adenomas were observed in 0/50 (0%), 1/50 (2%), 0/50 (0%) and 2/51 (4%) males in the control, low-, mid- and high-dose groups, respectively. This rare tumour was observed in 0/129 (0%) drinking water historical controls and in only 1/563 (0.2%) feed historical controls. These tumours were, however, not considered to be treatment-related. The presence of focal renal tubular hyperplasia in males was also considered not to be treatment-related. It was concluded by the NTP that under conditions of the bioassay, there was *equivocal evidence* of carcinogenicity in female F344/N rats but *no evidence* of carcinogenicity in either male F344/N rats or $B6C3F_1$ mice of either sex.

In limited studies, no treatment-related developmental or reproductive effects have been observed in rats exposed to monochloramine in drinking water or by gavage at 100 mg/L and 10 mg/kg, respectively.[60,61]

Mutagenicity

Monochloramine has been found to be weakly mutagenic in bacterial assays using *Bacillus subtilis*.[62,63] Water samples treated with monochloramine showed mutagenic activity in the Ames/*Salmonella* assay as well as in a mammalian cell assay (mouse lymphoma $L51784^{+/-}$) without metabolic activation.[64] Little mutagenic activity for monochloramine was reported by Thomas *et al.*[65] using a modified pre-incubation protocol for the Ames/*Salmonella* assay.

In *in vivo* studies, there was no evidence of chromosomal damage, either micronuclei or bone marrow aberrations in CD-1 mice, nor was there evidence of mutagenic potential as expressed by sperm head abnormalities in $B6C3F_1$ mice, following exposure to acute or subchronic doses of monochloramine by gavage.[66]

Known mutagens — 3-chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX), (E)-2-chloro-3-(dichloromethyl)-4-oxobutenoic acid (EMX) and (E)-2-chloro-3-(dichloromethyl)butenedioic acid (ox-EMX) — have been identified in mutagenic extracts of aqueous monochloraminated fulvic acid. These compounds account, respectively, for 9%, 26% and 2% of the mutagenic activity observed in the monochloramination extracts.[67]

Other Considerations

Chlorine residual compounds may be responsible for taste and odour in drinking water. The taste and odour of monochloramine are less objectionable than those of hypochlorous acid, hypochlorite ion and di- and trichloramine.[6] Odour and taste threshold values for monochloramine are 0.65 mg/L and 0.48 mg/L, respectively.[68] Monochloramine will likely not result in complaints about taste and odour at concentrations of 3 mg/L[68] or even 5 mg/L[7] in drinking water supplies; however, dichloramines may cause complaints at concentrations of 0.8 mg/L[7] or 0.5 mg/L.[68] Odour is more closely related to the ratio of dichloramine to monochloramine than to their absolute concentrations. Problems with taste and odour may result when the concentration of dichloramine exceeds 20% of the monochloramine concentration.[69] As such, the formation of dichloramine and trichloramine in the treatment process should be kept to a minimum to avoid problems with taste and odour.[6] Free chlorine or combined chlorine can create, prevent or help in the removal of tastes and odours in drinking water. Reactions of these disinfectants with organic compounds may form by-products that cause tastes and odours that are evident at concentrations below the taste and odour thresholds for the disinfectants themselves. Generally, chloramines are weaker oxidants than free chlorine and are not very effective in reducing or removing tastes and odours already present. However, residual activity within the distribution system may prevent taste-and odour-related bacterial growth and regrowth. On the other hand, ammonia, which may be produced when the chloramine residual is depleted, may be used by bacteria as a nutrient, a situation that may result in bacterial growth. This growth and the by-products related to it could, in turn, cause taste and odour problems.[6]

Nitrification is a microbiological process during which ammonia is oxidized sequentially to nitrite and nitrate.[70] The addition of ammonia in the production of chloramine may provide the source of nitrogen, which under certain conditions can be used to produce nitrites/nitrates.[71] Two groups of chemolithotrophic bacteria (ammonia- and nitrite- oxidizing bacteria) commonly found in terrestrial and aquatic environments can oxidize ammonia into nitrite and nitrate sequentially. When incomplete nitrification occurs, an accumulation of nitrite may result.[70,72] The presence of nitrite in a water supply is undesirable, because of health concerns (e.g., methaemoglobinaemia[2]) (see also supporting document on Nitrate/nitrite) and because nitrite may accelerate the decomposition of monochloramine[73] and interfere with chlorine residual measurements.[7]

Nitrite and nitrate were not present at significant concentrations in the decomposition of monochloramine

or dichloramine solutions in a laboratory experiment.[74] However, nitrite has been reported in a number of chloramine-containing distribution systems, with levels sometimes reaching 2 mg/L.[71] A residual of approximately 2.0 mg/L also assists in limiting nitrification, and periodic burnout with free chlorine appears to be needed to kill off nitrifying populations.[71] Ammonia-oxidizing bacteria seem to grow best under conditions of mild alkalinity (pH 7.5–8.5), warm water temperature, darkness, extended detention time and the presence of free ammonia.[7] These organisms have been found to be about 13 times more resistant to monochloramine than to free chlorine. No ammonia-oxidizing bacteria were detected in a chloraminated reservoir when the water temperature was below 16–18°C.[72] Chloramine use should be closely monitored in areas where water temperatures exceed 15°C because of the increased risk of nitrification.[9]

Nitrite production is not the only disadvantage reported with the use of chloramine. Degradation of elastomer, a product often used in distribution systems, has also been reported to be greater with chloramine than with chlorine use.[75]

It has been shown that chloramination significantly reduces THM formation in drinking water supplies. In a pilot plant, THM concentrations following a 30-minute disinfectant contact time were 4 µg/L and 34 µg/L for chloramine and chlorine treatment systems, respectively, where the average residuals for chlorine and monochloramine were 1.0 mg/L and 2.1 mg/L, respectively.[76] Another study demonstrated that the direct transfer of Cl from monochloramine to phloroacetophenone, a naturally occurring plant compound,[77] resulted in chloroform concentrations two orders of magnitude less than when free available chlorine was the chlorinating agent.[78] Chloramination can result in reductions in THM concentrations in finished water of between 10 and 95%, although 40–80% is most common.[6] Concentrations of THMs in the drinking water of the Ottawa–Carleton distribution system decreased from an annual average of 0.117 mg/L to 0.041 mg/L (65%) after the introduction of chloramination.[20] Chloramination significantly reduced, but did not eliminate, the formation of organic halides and THMs in water treatment plants in the United States.[79]

Although chloramination significantly reduces THM levels, formation of other by-products, such as haloketones, chloropicrin, cyanogen chloride, haloacetic acids, haloacetonitriles, aldehydes and chlorophenols, has been reported.[9,14,80] Chloroacetic acids are by-products often present in significant quantities.[9] Johnson and Jensen[10] stated that oxidation by chlorine may remove THM and total organic halogen (TOX) precursors, but chloramines do not oxidize precursors to any significant extent. According to these authors, in some instances chlorine oxidizes organic material, whereas chloramines react to form chloro-organics. Thus, chloramine may produce substitution by-products without the advantage of oxidation provided by chlorine. Amy *et al.*[79] indicated that the fraction of TOX represented by non-purgeable organic halides (NPOX) was slightly higher in water derived from chloramination as opposed to free chlorination. However, Stephen *et al.*[81] reported a reduction of NPOX of around 85% using chloramine instead of chlorine in a solution of distilled water mixed with humic acid. The NPOX fraction has not been totally characterized, and the potential health effects of these compounds have not been adequately studied.[79] Kirmeyer *et al.*[6] reported that, compared with chlorine, chloramine produced lower levels of total chlorinated by-products, as measured by such parameters as TOX, NPOX and non-purgeable organic chlorine (NPOCl). In a study of 35 water utilities in the United States, Krasner *et al.*[80] demonstrated that, although chloramines have been used effectively to limit the formation of THMs and other disinfection by-products, chloramine use, compared with chlorine use, increased the production of cyanogen chloride, a respiratory irritant. Conversion of cyanogen chloride to cyanide and thiocyanate may also be responsible for some chronic toxicity. Although cyanogen chloride production does not appear to limit the use of any disinfectant, it should be noted that this chemical has not been appropriately evaluated by the oral route of administration.[14]

Classification and Assessment

The use of monochloramine as a secondary disinfectant in the treatment of drinking water may yield advantages such as increased residual activity in the distribution system, reduction of the formation of THMs and other by-products associated with chlorine use, possible control of bacterial biofilm regrowth in the distribution systems and, in some circumstances, reduction of taste and odour problems associated with chlorination of drinking water supplies.

Monochloramine has been weakly mutagenic in several *in vitro* studies; however, there has been no evidence of clastogenic activity in *in vivo* studies conducted to date. No treatment-related developmental or reproductive effects have been observed in rats exposed to monochloramine in drinking water in limited studies. Some possible immunologic effects have been reported. Nevertheless, the biological significance of these effects is not clear, and no other studies report these effects. It should be noted, however, that an administered concentration of 38 mg/L (calculated dose of 3.8 mg/kg bw per day) has been reported to cause a reduction in spleen weight and augmented production of prostaglandin E_2 in male rats.[54]

Available epidemiological studies are inadequate for the assessment of carcinogenicity of monochloramine in humans. There has, however, been some equivocal evidence of neoplastic responses in rats and mice following chronic exposure to monochloramine in drinking water. Kidney tubular adenomas were observed in two male mice (4%) exposed to 15.9 mg/kg bw per day (200 mg/L).[58] This rare tumour in mice was not, however, considered to be treatment-related. In female rats, there was a dose-related marginal increase in the incidence of mononuclear cell leukaemia over the moderately high incidence (16%) seen in controls.[58] Evidence of carcinogenic activity was classified as equivocal, as there was no indication of reduced latency of leukaemia, and this effect was not observed in male rats or either sex of mouse. The evidence for the carcinogenicity of monochloramine is, therefore, considered to be limited, and the compound has been classified as being possibly carcinogenic to humans (inadequate evidence in humans, some evidence in animals).

For compounds classified as being possibly carcinogenic to humans, the tolerable daily intake (TDI) is derived on the basis of division of a NOAEL (or no-observed-effect level, NOEL) or LOAEL (or lowest-observed-effect level, or LOEL) by an uncertainty factor. The only significant effect related to exposure to monochloramine is the reduction in body weight gain in both chronic and subchronic studies in rats. Administration of 200 mg/L monochloramine in the drinking water of rats for 90 days, equivalent to 9.0 mg/kg bw per day in males and 12.1 mg/kg bw per day in females, resulted in decreases in body weight of approximately 21% in males and 11% in females, and body weight gains were only 51% of control values.[43] In a two-year chronic study, administration of 100 ppm in drinking water, equivalent to 4.8 mg/kg bw per day in males and 5.2 mg/kg bw per day in females, body weight decreases in both sexes were less than 10%.[58] It should be noted, however, that the reduction in body weight gains may have been related to the decrease in water consumption, owing to a taste aversion to monochloramine in the drinking water.

For monochloramine, the TDI is derived as follows:

$$\text{TDI} = \frac{4.8 \text{ mg/kg bw per day}}{100} = 0.048 \text{ mg/kg bw per day}$$

where:

- 4.8 mg/kg bw per day is the (calculated time-weighted average) estimated NOEL based on decreased mean body weights in male rats, observed in the chronic study with the most appropriate route and vehicle of administration (i.e., drinking water)[58]; the male rat model was chosen, as the estimated time-weighted average dose was lower for males than for females
- 100 is the uncertainty factor (×10 for interspecies variation and ×10 for intraspecies variation).

Rationale

A maximum acceptable concentration (MAC) for monochloramine in drinking water was derived from the TDI as follows:

$$\text{MAC} = \frac{0.048 \text{ mg/kg bw per day} \times 70 \text{ kg bw} \times 0.80}{1.5 \text{ L/d}} = 1.8 \text{ mg/L}$$

where:

- 0.048 mg/kg bw per day is the TDI, as derived above
- 70 kg bw is the average body weight of an adult
- 0.80 is the proportion of total monochloramine intake considered to be ingested in drinking water
- 1.5 L/d is the average daily consumption of drinking water for an adult.

Because monochloramine is classified as being possibly carcinogenic to humans and because of considerations of various factors mentioned above (possible immunotoxicity effects in rats, methaemoglobinaemia and haemolysis in dialysis patients, increases in levels of plasma apoliprotein B in humans, etc.), a conservative approach was used in the derivation of the guideline. However, no definite toxic end-points have been reported following monochloramine administration, particularly as decreases in body weight may have been due to taste aversion, which resulted in lower water consumption and body weight loss.

Because the MAC must be measurable by available analytical methods, the PQL was also taken into consideration in its derivation. Therefore, a MAC of 3.0 mg/L for total chloramines was established on the basis of the following considerations:

(1) Because of the questionable significance of the toxicity end-point, the guideline is established at the lowest practicable level of 3.0 mg/L. The PQL for chloramines is approximately 0.1–0.2 mg/L, well below the proposed MAC. However, many small municipalities do not have the capacity to measure individual chloramines or total chloramines down to the submilligram level, and 3.0 mg/L is a realistic PQL in these cases.

(2) This level is considered to be close to the concentration calculated from the NOEL for monochloramine, in view of the uncertainties associated with this calculation. Moreover, although monochloramine normally represents a large fraction of the total chloramines, the specification for measurement of total chloramines ensures that monochloramine will be less than the maximum.

(3) Natural ammonia may be found at higher concentrations in groundwater and surface water during the colder winter months and therefore may present a potential plant operational control problem if the guideline is lower than 3.0 mg/L. Under conditions of high ammonia, the production of chloramines may increase.

It should be emphasized that this MAC is based on the risk evaluation for monochloramine only, as monochloramine is usually the predominant chloramine and as information on dichloramine and trichloramine toxicity is insufficient to establish guidelines for these two compounds.

References

1. Weast, R.C. (ed.). Physical constants of inorganic compounds. In: CRC handbook of chemistry and physics. 60th edition (1979–1980). CRC Press, Boca Raton, FL. p. B-70 (1979).

2. U.S. National Research Council. Drinking water and health. Vol. 7. National Academy Press, Washington, DC (1987).

3. Hawley, G.G. Condensed chemical dictionary. 12th edition. Van Nostrand Reinhold, New York, NY. p. 257 (1993).

4. Rice, R.G. and Gomez-Taylor, M. Occurrence of by-products of strong oxidants reacting with drinking water contaminants — scope of the problem. Environ. Health Perspect., 69: 31 (1986).

5. Wolfe, R.L., Ward, N.R. and Olson, B.H. Inorganic chloramines as drinking water disinfectants: a review. J. Am. Water Works Assoc., 76(5): 74 (1984).

6. Kirmeyer, G.J., Foust, G.W., Pierson, G.L., Simmler, J.J. and LeChevallier, M.W. Optimizing chloramine treatment. Prepared for the American Water Works Association Research Foundation (1993).

7. White, G.C. The handbook of chlorination and alternative disinfectants. 3rd edition. Van Nostrand Reinhold, New York, NY. p. 196 (1992).

8. U.S. National Research Council. Drinking water and health. Vol. 2. National Academy Press, Washington, DC (1980).

9. Trussell, R.R. and Montgomery, J.M. Control strategy 1: alternative oxidants and disinfectants. In: Water research for the new decade; 1991 Annual American Water Works Association Conference Proceedings, June 23–27, Philadelphia, PA. p. 43 (1991).

10. Johnson, J.D. and Jensen, J.N. THM and TOX formation: routes, rates, and precursors. J. Am. Water Works Assoc., 78(4): 156 (1986).

11. Brodtmann, N.V. and Russo, P.J. The use of chloramine for reduction of trihalomethanes and disinfection of drinking water. J. Am. Water Works Assoc., 71: 40 (1979).

12. Lechevallier, M.W., Cawthon, C.D. and Lee, R.G. Inactivation of biofilm bacteria. Appl. Environ. Microbiol., 54 (10): 2492 (1988).

13. Lechevallier, M.W., Lowry, C.D. and Lee, R.G. Disinfecting biofilms in a model distribution system. J. Am. Water Works Assoc., 82(7): 87 (1990).

14. Bull, R.J. and Kopfler, F.C. Chloramine by-product profiles. In: Health effects of disinfectants and disinfection by-products. Prepared for the American Water Works Association Research Foundation. p. 36 (1991).

15. Isaac, R.A. and Morris, J.C. Transfer of active chlorine from chloramine to nitrogenous organic compounds. 2. Mechanism. Environ. Sci. Technol., 19(9): 810 (1985).

16. Colton, E. and Jones, M.M. Monochloramine. J. Chem. Educ., 32: 485 (1955).

17. Hazardous Substances Data Bank. Monochloramine (CAS Registry Number: 10599-90-3), complete update on 10/02/90. National Library of Medicine, Bethesda, MD (1991).

18. Neden, D.G., Jones, R.J., Smith, J.R., Kirmeyer, G.J. and Foust, G.W. Comparing chlorination and chloramination for controlling bacterial regrowth. J. Am. Water Works Assoc., 84(7): 80 (1992).

19. Greater Vancouver Regional District. Greater Vancouver Regional District environmental impact assessment of proposed secondary disinfection of drinking water. Baseline (stage 1) report. Prepared for Greater Vancouver Regional District by Norecl Environmental Consultants Ltd., Richmond, BC, and Dayton and Knight Ltd., Vancouver, BC (1992).

20. Proulx, A. and Douglas, I. Evaluation of post-chloramine treatment in Ottawa–Carleton. Presented at the 1994 American Water Works Association Conference (Ontario Section), Windsor, May 1–4 (1994).

21. Douglas, I. Personal communication. Water Division, Environmental Services Department, Regional Municipality of Ottawa–Carleton, Ottawa (1994).

22. Jolley, R.L. and Carpenter, J.H. A review of the chemistry and environmental fate of reactive oxidants in chlorinated water. In: Water chlorination: environmental impact and health effects. Vol. 4. R.L. Jolley, W.A. Brungs, J.A. Cotruvo, R.B. Cumming, J.S. Mattice and V.A. Jacobs (eds.). Ann Arbor Science Publishers, Ann Arbor, MI. p. 3 (1983).

23. Jolley, R.L., Jones, G., Wilson Pitt, W. and Thompson, J.E. Chlorination of organics in cooling water and process effluents. In: Water chlorination: environmental impact and health effects. Vol. 1. R.L. Jolley (ed.). Ann Arbor Science Publishers, Ann Arbor, MI. p. 105 (1978).

24. Grant, W.M. Toxicology of the eye. 2nd edition. C.C. Thomas (ed.). Springfield, IL. p. 572 (1974).

25. American Public Health Association, American Water Works Association and Water Pollution Control Federation. Standard methods for the examination of water and wastewater. 17th edition. L.S. Clesceri, A.E. Greenberg and R.R. Trussell (eds.). Washington, DC. p. 4-45 (1989).

26. Beier, A.G. Chlorine residuals and testing. A paper presented at the Alberta Water and Wastewater Operators Association, 17th Annual Seminar, Banff, March 12. Alberta Environment (1992).

27. Coventry, F.L., Shelford, V.E. and Miller, L.F. The conditioning of a chloramine treated water supply for biological purposes. In: Ecology. Vol. XVI. Brooklyn Botanic Garden, Brooklyn, NY (1935).

28. Abdel-Rahman, M.S., Waldron, D.M. and Bull, R.J. A comparative kinetics study of monochloramine and hypochlorous acid in rat. J. Appl. Toxicol., 3(4): 175 (1983).

29. Kotiaho, T., Wood, J.M., Wick, P.L., Dejarme, L.E., Ranasinghe, A., Cooks, R.G. and Ringhand, H.P. Time persistence of monochloramine in human saliva and stomach fluid. Environ. Sci. Technol., 26(2): 302 (1992).

30. Scully, F.E., Jr. and White, W.N. Reactions of chlorine, monochloramine in the GI tract. Environ. Sci. Technol., 25(5): 820 (1991).

31. Scully, F.E., Jr., Mazina, K., Sonenshine, D.E. and Ringhand, H.P. Toxicological significance of the chemical reactions of aqueous chlorine and chloramines. In: Biohazards of drinking water treatment; 194th National Meeting of the Environmental Chemistry Division of the American Chemical Society, New Orleans, LA, September 1987. R.A. Larson (ed.). Lewis Publishers, Chelsea, MI. p. 141 (1988).

32. Piva, T.J., Newsholme, E.A. and Goldstein, L. Inhibition by monochloramine of the transport of glutamine and glucose in HeLa cells and lymphocytes. Int. J. Biochem., 23(12): 1421 (1991).

33. Maier, K., Hinze, H. and Holzer, H. Inactivation of enzymes and enzyme inhibitor by oxidative modification with chlorinated amines and metal-catalysed oxidation systems. Biochim. Biophys. Acta, 1079(2): 238 (1991).

34. Gosselin, R.E., Smith, R.P., Hodge, H.C. and Braddock, J.E. Clinical toxicology of commercial products. 5th edition. Williams and Wilkins, Baltimore, MD. p. III-22 (1984).

35. Gapany-Gapanavicius, M., Molho, M. and Tirosh, M. Chloramine-induced pneumonitis from mixing household cleaning agents. Br. Med. J., 285(6348): 1086 (1982).

36. Minami, M., Katsumata, M., Miyake, K., Inagaki, H., Fan, X.H., Kubota, H., Yamano, Y. and Kimura, O. Dangerous mixture of household detergents in an old-style toilet: a case report with simulation experiments of the working environment and warning of potential hazard relevant to the general environment. Hum. Exp. Toxicol., 11: 27 (1992).

37. Eichelsdörfer, D., Slovak, J., Dirnagl, K. and Schmid, K. The irritant effect (conjunctivitis) of chlorine and chloramines in swimming pool water. Vom Wasser, 45: 17 (1975).

38. Eaton, J.W., Kolpin, C.F., Swofford, H.A., Kjellstrand, C.M. and Jacob, H.S. Chlorinated urban water: a cause of dialysis-induced hemolytic anaemia. Science, 181: 463 (1973).

39. Kjellstrand, C.M., Eaton, J.W., Yawata, Y., Swofford, H., Kolpin, C.F., Buselmeier, T.J., Von Hartitzsch, B. and Jacob, H.S. Hemolysis in dialyzed patients caused by chloramines. Nephron, 13: 427 (1974).

40. Tipple, M.A., Bland, L.A., Favero, M.S. and Jarvis, W.R. Investigation of hemolitic anaemia after chloramine exposure in a dialysis center. Am. Soc. Artif. Intern. Organs (ASAIO) Trans., 34(4): 1060 (1988).

41. Wintrobe, M.M., Richard, G., Boggs, D.R., Bithell, T.C., Foerster, J., Athens, J.W. and Lukens, J.N. Clinical hematology. 8th edition. Lea & Febiger, Philadelphia, PA. p. 786 (1981).

42. Moore, G.S. and Calabrese, E.J. The health effects of chloramines in potable water supplies: a literature review. J. Environ. Pathol. Toxicol., 4: 257 (1980).

43. Daniel, F.B., Condie, L.W., Robinson, M., Stober, J.A., York, R.G., Olson, G.R. and Wang, S.R. Comparative subchronic toxicity studies of three disinfectants. J. Am. Water Works Assoc., 82(10): 61 (1990).

44. Lubbers, J.R., Chaudan, S. and Bianchine, J.R. Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. Fundam. Appl. Toxicol., 1: 334 (1981).

45. Wones, R.G., Deck, C.C., Stadler, B., Roark, S., Hogg, E. and Frohman, L.A. Effects of drinking water monochloramine on lipid and thyroid metabolism in healthy men. Environ. Health Perspect., 99: 369 (1993).

46. Zierler, S., Danley, R.A. and Feingold, L. Type of disinfectant in drinking water and pattern of mortality in Massachusetts. Environ. Health Perspect., 69: 275 (1986).

47. Zierler, S., Feingold, L., Danley, R.A. and Craun, G.F. Bladder cancer in Massachusetts related to chlorinated and chloraminated drinking water: a case-control study. Arch. Environ. Health, 43(2): 195 (1988).

48. U.S. Environmental Protection Agency. EPA sees flaws risk studies linking chlorine, chloramine to cancer. Chem. Regul. Rep., 16(3): 61 (1992).

49. Bercz, J.P., Jones, L., Garner, L., Murray, D., Ludwig, A. and Boston, J. Subchronic toxicity of chlorine dioxide and related compounds in drinking water in the nonhuman primate. Environ. Health Perspect., 46: 47 (1982).

50. Herren-Freund, S.L. and Pereira, M.A. Carcinogenicity of by-products of disinfection in mouse and rat liver. Environ. Health Perspect., 69: 59 (1986).

51. Moore, G.S., Calabrese, E.J. and McGee, M. Health effect of monochloramine in drinking water. J. Environ. Sci. Health, A15(3): 239 (1980).

52. Abdel-Rahman, M.S., Suh, H.D. and Bull, R.J. Toxicity of monochloramine in rat: an alternative drinking water disinfectant. J. Toxicol. Environ. Health, 13: 825 (1984).

53. Revis, N.W., Holdsworth, G. and McCauley, P. Effect of drinking water containing chlorine and monochloramine on cholesterol and triglyceride levels in the liver of the pigeon and rabbit. In: Chlorination: chemistry, environmental impact and health effects. Vol. 6. R.L. Jolley, L.W. Condie, J.D. Johnson, S. Katz, R.A. Minear, J.S. Mattice and V.A. Jacobs (eds.). Lewis Publishers, Chelsea, MI. p. 309 (1990).

54. Exon, J.H., Koller, L.D., O'Reilly, C.A. and Berck, J.P. Immunotoxicologic evaluation of chlorine-based drinking water disinfectants, sodium hypochlorite and monochloramine. Toxicology, 44(3): 257 (1987).

55. Baker, H.J., Lindsey, J.R. and Weisbroth, S.H. (eds.). The laboratory rat. Vol. I. Biology and diseases. Academic Press, New York, NY (1979).

56. Harkness, J.E. and Wagner, J.E. The biology and medicine of rabbits and rodents. 3rd edition. Lea & Febiger, Philadelphia, PA (1989).

57. Gulf South Research Institute. A subchronic study of chloramine generated *in situ* in the drinking water of F344 rats and B6C3F1 mice. Project 414-798. Draft report prepared for Tracor-Jito, Inc., Rockville, MD (1981).

58. National Toxicology Program (NTP). Toxicology and carcinogenesis studies of chlorinated water (CAS nos. 7782-50-5 and 7681-52-9) and chloraminated water (CAS no. 10599-90-3) (deionized and charcoal-filtered) in F344/N rats and B6C3F$_1$ mice (drinking water studies). NTP TR 392, NIH Publication No. 92-2847, National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC (1992).

59. Daniel, F.B., Ringhand, H.P., Robinson, M., Stober, J.A. and Olson, G.R. Comparative subchronic toxicity of chlorine and monochloramine in the B6C3F1 mouse. J. Am. Water Works Assoc., 83(11): 68 (1991).

60. Abdel-Rahman, M.S., Berardi, M.R. and Bull, R.J. Effect of chlorine and monochloramine in drinking water on the developing rat fetus. J. Appl. Toxicol., 2(3): 156 (1982).

61. Carlton, B.D., Barlett, P., Basaran, A., Colling, K., Otis, I. and Smith, M.K. Reproductive effects of alternative disinfectants. Environ. Health Perspect., 69: 237 (1986).

62. Shih, K.L. and Lederberg, J. Effects of chloramine on *Bacillus subtilis* deoxyribonucleic acid. J. Bacteriol., 125: 934 (1976).

63. Shih, K.L. and Lederberg, J. Chloramine mutagenesis in *Bacillus subtilis*. Science, 192: 1141 (1976).

64. Meier, J.R., Rudd, C.J., Blazak, W.F., Riccio, E.S. and Miller, R.G. Comparison of the mutagenic activities of water samples disinfected with ozone, chlorine dioxide, monochloramine, or chlorine. Environ. Mutagen., 8 (Suppl. 6): 55 (Abstr.) (1986).

65. Thomas, E.L., Jefferson, M.M., Bennett, J.J. and Learn, D.B. Mutagenic activity of chloramines. Mutat. Res., 188(1): 35 (1987).

66. Meier, J.R., Bull, R.J., Stober, J.A. and Cimino, M.C. Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. Environ. Mutagen., 7(2): 201 (1985).

67. Kanniganti, R., Johnson, J.D., Ball, L.M. and Charles, M.J. Identification of compounds in mutagenic extracts of aqueous monochloraminated fulvic acid. Environ. Sci. Technol., 26(10): 1998 (1992).

68. Krasner, S.W. and Barrett, S.E. Aroma and flavor characteristics of free chlorine and chloramines. In: Proceedings of the 12th Annual American Water Works Association Water Quality Technology Conference, Denver, CO, December 2–5. p. 381 (1984).

69. Mallevialle, J. and Suffet, J.H. Identification and treatment of tastes and odors in drinking water. American Water Works Association Research Foundation, Denver, CO (1987).

70. Wolfe, R.L., Means, E.G., III, Marshall, K.D. and Barrett, S.E. Biological nitrification in covered reservoirs containing chloraminated water. J. Am. Water Works Assoc., 80(9): 109 (1988).

71. Bryant, E.A., Fulton, G.P. and Budd, G.C. Disinfection alternatives for drinking water. E.A. Bryant, G.P. Fulton and G.C. Budd (eds.). Van Nostrand Reinhold, New York, NY. p. 3 (1992).

72. Wolfe, R.L., Lieu, N.I., Izaguirre, G. and Means, E.G. Ammonia-oxidizing bacteria in a chloraminated distribution system: seasonal occurrence, distribution, and disinfection resistance. J. Am. Water Works Assoc., 56(2): 451 (1990).

73. Valentine, R.L. Disappearance of monochloramine in the presence of nitrite. In: Water chlorination: environmental impact and health effects. Vol. 5. R.L. Jolley, R.J. Bull, W.P. Davis, S. Katz, M.H. Roberts, Jr. and V.A. Jacob (eds.). Lewis Publishers, Chelsea, MI. p. 975 (1985).

74. Valentine, R.L., Brandt, K.I. and Jafvert, C.T. A spectrophotometric study of the formation of an unidentified monochloramine decomposition product. Water Res., 20(8): 1067 (1986).

75. Reiber, S. Investigating the effects of chloramines on elastomer degradation. J. Am. Water Works Assoc., 85(8): 101 (1993).

76. Lykins, B.W., Jr. and Koffskey, W. Products identified at an alternative disinfection pilot plant. Environ. Health Perspect., 69: 119 (1986).

77. Morris, J.C. and Baum, B. Precursors and mechanisms of haloform formation in the chlorination of water supplies. In: Water chlorination: environmental impact and health effects. Vol. 2. R.L. Jolley, H. Gorchev and D.H. Hamilton, Jr. (eds.). Ann Arbor Science Publishers, Ann Arbor, MI. p. 29 (1978).

78. Topudurti, K.V. and Haas, C.N. Chloroform formation by the transfer of active chlorine from monochloramine to phloroacetophenone. In: Chlorination: chemistry, environmental impact and health effects. Vol. 6. R.L. Jolley, L.W. Condie, J.D. Johnson, S. Katz, R.A. Minear, J.S. Mattice and V.A. Jacobs (eds.). Lewis Publishers, Chelsea, MI. p. 649 (1990).

79. Amy, G.L., Greenfield, J.H. and Cooper, W.J. Organic halide formation during water treatment under free chlorine versus chlorination conditions. In: Chlorination: chemistry, environmental impact and health effects. Vol. 6. R.L. Jolley, L.W. Condie, J.D. Johnson, S. Katz, R.A. Minear, J.S. Mattice and V.A. Jacobs (eds.). Lewis Publishers, Chelsea, MI. p. 605 (1990).

80. Krasner, S.W., McGuire, M.J., Jacangelo, J.G., Patania, N.L., Reagan, K.M. and Aieta, M.E. The occurrence of disinfection by-products in US drinking water. J. Am. Water Works Assoc., 81(8): 41 (1989).

81. Stephen, A.A., Dressman, R.C., Sorrell, R.K. and Brass, H.J. Organic halogen measurements: current uses and future prospects. J. Am. Water Works Assoc., 77(4): 146 (1985).

Octobre 1995
(révisé en mai 1996)

Les chloramines

Recommandation

La concentration maximale acceptable (CMA) recommandée pour les chloramines dans l'eau potable est de 3,0 mg/L (3 000 µg/L). Cette CMA est basée sur l'évaluation des risques de la monochloramine uniquement, qui est généralement la chloramine prédominante; l'information sur la toxicité de la dichloramine et de la trichloramine est d'ailleurs insuffisante pour établir des recommandations pour ces deux composés.

Propriétés physico-chimiques, utilisations et sources de contamination

La monochloramine pure (NH_2Cl) est un liquide incolore et instable, dont le point de fusion est de -66 °C. La monochloramine est soluble dans l'eau froide, l'alcool et l'éther et légèrement soluble dans le tétrachlorométhane et le benzène.[1-3] Il ne faut pas confondre la monochloramine avec les produits commerciaux connus sous le nom de chloramine B, chloramine T et dichloramine T, qui sont des composés organiques produits par la chloration du benzènesulfonamide ou du paratoluènesulfonamide.[2] La monochloramine est produite par ajout de chlore à une solution contenant de l'ammoniac, par ajout d'ammoniac à une solution contenant du chlore résiduel libre ou par ajout à l'eau de solutions prémélangées d'ammoniac et de chlore.[4] La production de la monochloramine, de la dichloramine ($NHCl_2$) et de la trichloramine (NCl_3) dépend fortement du pH, du ratio du chlore à l'azote ammoniacal et, dans une moindre mesure, de la température et du temps de contact.[5,6] Le pH optimal pour la formation de monochloramine est compris entre approximativement 7,5 et 9,0,[6] le pH idéal étant de 8,3.[7] Un pH inférieur favorise la formation de dichloramine (pH 4-6) et de trichloramine (pH<4,4). Le ratio du chlore à l'azote ammoniacal est optimal à 3-5:1 pour la formation de monochloramine. Un ratio compris entre 5:1 et 7,6:1 favorise la production de dichloramine; les trichloramines sont produites à des ratios plus élevés. Il se peut qu'il faille augmenter le temps de contact entre le chlore et l'ammoniac durant le processus de chloramination si le pH est supérieur à la plage optimale et si la température est inférieure à 20 °C.[6]

La monochloramine peut être un sous-produit de la chloration de l'eau potable ou peut être ajoutée afin de maintenir une activité de désinfection résiduelle dans un système de distribution d'eau potable, car la persistance de la monochloramine dans le système de distribution est excellente.[2,8] On sait que la monochloramine est un désinfectant moins efficace que le chlore. On estime que la chloramine a un pouvoir biocide modéré contre les bactéries et faible contre les virus et les spores de protozoaires.[2,8] Certaines bactéries peuvent être inactivées par désinfection à la chloramine; toutefois, des temps de contact beaucoup plus longs sont nécessaires pour les virus et les spores.[7,9] L'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis a classé la chloramine comme désinfectant secondaire.[7] L'inactivation des organismes par la monochloramine exige des concentrations plus élevées et un temps de contact plus long que la désinfection par le chlore.[10] L'efficacité de la monochloramine a cependant été démontrée dans un certain nombre d'études. Brodtmann et Russo[11] ont évalué la qualité bactériologique de l'eau du Jefferson Parish Water Department, un système d'approvisionnement en eau qui a utilisé la chloramine comme désinfectant primaire pendant 30 ans. Ils ont signalé que le traitement à la chloramine était capable de détruire 60 p. cent de la population bactérienne totale et 88 p. cent des bactéries coliformes dans l'effluent décanté avant filtration sur sable avec un temps de contact inférieur à 10 minutes. De plus, Lechevallier et coll.[12] ont précisé que la monochloramine est aussi efficace ou plus efficace que le chlore libre pour l'inactivation du film biologique bactérien, en raison de son plus grand pouvoir de pénétration, qui semble compenser son pouvoir de désinfection limité. Dans une étude sur modèle de réseau de distribution, les résultats semblaient indiquer que l'on pouvait contrôler le film biologique à l'aide de monochloramine à des niveaux allant de 2 à 4 mg/L, mais des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats dans un réseau de distribution en vraie grandeur.[13]

Bull et Kopfler[14] ont déterminé que la concentration de chloramine nécessaire à l'obtention d'un résiduel stable dans le réseau de distribution se situait entre 0,5 et 2,0 mg/L, alors que l'American Water Works Association recommande un niveau de 2,0 mg/L de chlore résiduel combiné pour l'eau quittant l'usine de traitement et un niveau de 1,0 mg/L de chlore combiné dans le réseau de distribution.[6]

Pendant la chloration de l'eau potable ou des eaux usées, le chlore libre et la monochloramine peuvent réagir avec les composés organiques azotés pour former des chloramines organiques, qui sont généralement non germicides.[7] Le transfert du chlore actif (Cl^+) aux composés organiques azotés peut s'effectuer par transfert direct et par hydrolyse de la monochloramine en acide hypochloreux (HOCl), qui peut ensuite réagir avec le substrat.[15] La monochloramine est un intermédiaire dans le procédé Raschig pour la production industrielle d'hydrazine.[16,17]

Exposition

Il n'existe pas de données sur les niveaux de monochloramine dans l'air ou dans les aliments; peu de données sont disponibles sur les concentrations de monochloramine dans l'eau potable au Canada. Neden et coll.[18] ont signalé une étude menée par le Greater Vancouver Water District, dans laquelle on comparait les effets de l'utilisation du chlore à ceux de la chloramine comme désinfectant secondaire contre la recroissance des bactéries dans le réseau de distribution. Leur étude conclut que la chloramine s'avère supérieure pour ce qui est de l'obtention et du maintien d'un résiduel de désinfection. Le total des résiduels de chloramine (après 10 minutes) se situait entre 1,5 et 2,0 mg/L pendant les mois froids et entre 2,5 et 3,0 mg/L durant les mois où l'eau était plus chaude. On a observé un résiduel ≥1,0 mg/L dans tout le réseau de distribution; toutefois, ce niveau cible s'est révélé inapte à maintenir un niveau de coliformes acceptable, et on a par la suite augmenté le niveau résiduel moyen à plus de 2,0 mg/L. En général, l'eau chloraminée présentait, par rapport à l'eau chlorée, une numération sur plaque des bactéries hétérotrophes plus basse, des numérations positives de coliformes moins nombreuses et un résiduel plus stable; elle provoquait d'ailleurs moins de plaintes au sujet des goûts et odeurs.

Un rapport préparé pour le Greater Vancouver Regional District résume une enquête téléphonique sur les pratiques de la chloramination à Edmonton, Toronto, Brantford et Ottawa-Carleton.[19] Ces villes ont utilisé la chloramine comme désinfectant secondaire, ce qui a assuré un niveau de chloramine résiduelle se situant entre 0,7 et 2,0 mg/L. Les résiduels de chloramine varient de 0,6 à 5,0 mg/L aux États-Unis; dans 75 p. cent des services d'approvisionnement, l'eau traitée présentait des niveaux résiduels de chloramine allant de 1,0 à 3,0 mg/L à l'entrée du réseau de distribution.[6]

Avec le passage de la chloration secondaire à la chloramination dans la Municipalité régionale d'Ottawa-Carleton durant l'été 1992, le résiduel de chloramine moyen est passé à 0,92 mg/L (à 95 p. cent sous forme de monochloramine) à la sortie de l'usine et à 0,71 mg/L dans le réseau de distribution. Ce passage à la chloramination, pour limiter la formation de trihalométhanes (THM), n'a pas eu d'effets observables sur la qualité bactériologique de l'eau potable.[20] Plus récemment, la municipalité a augmenté à 1 mg/L le résiduel moyen dans le réseau de distribution afin d'atteindre un niveau acceptable à l'extrémité du réseau de distribution.[21]

Les solutions aqueuses de monochloramine, formées par chloration d'eaux naturelles contenant de l'ammoniac, ont une importance environnementale capitale.[2] La monochloramine est persistante dans l'environnement. Dans des conditions normales, la monochloramine est la principale chloramine dans l'eau et dans les eaux usées chlorées.[22] Jolley et coll.[23] ont signalé la présence de monochloramine et de dichloramine à des niveaux allant respectivement de 0,0321 à 0,9979 mg/L et de 0,0020 à 0,6950 mg/L dans des effluents secondaires d'égouts et dans des échantillons d'eau de refroidissement. Les chloramines peuvent également être présentes dans les piscines.[24]

Méthodes d'analyse et techniques de traitement

Les chloramines sont habituellement mesurées en tant que chlore résiduel combiné à l'aide de procédures de détermination du chlore résiduel. On calcule le chlore résiduel combiné par la différence entre le chlore résiduel total et le chlore résiduel libre. Les procédures d'analyse doivent pouvoir distinguer le chlore libre du chlore combiné. On peut réaliser la spéciation de chaque chloramine par des procédures à étapes multiples de détermination du chlore résiduel.

Étant donné que l'analyse de ces espèces de chlore combiné peut être influencée par plusieurs facteurs, tels le pH, la température, le temps de réaction et la présence d'autres ions dans la source d'eau, ceux qui procèdent à de telles analyses devraient être au courant des effets possibles de ces facteurs sur chaque approche analytique. Les analystes devraient également bien connaître les problèmes potentiels résultant de l'instabilité du chlore résiduel et de la nécessité de procéder sans délai afin d'obtenir des résultats justes.

On peut déterminer le niveau du chlore résiduel par diverses méthodes standard. Les méthodes de choix pour l'analyse du chlore résiduel combiné comprennent la méthode de titrage ampérométrique (4500-Cl D) et

les méthodes utilisant la N,N-diéthyl-p-phénylène-diamine (DPD), soit la titrimétrie en présence d'ions ferreux (4500-Cl F) et la colorimétrie (4500-Cl G).[25]

On peut utiliser la méthode de titrage ampérométrique pour déterminer le chlore total et pour distinguer le chlore libre du chlore combiné. Une distinction supplémentaire entre les fractions de monochloramine et de dichloramine est ensuite possible par contrôle de la concentration d'iodure de potassium (KI) et du pH. Avec cette méthode, des interférences sont possibles avec le trichlorure d'azote, le dioxyde de chlore, les halogènes libres, certaines chloramines organiques, le cuivre et l'argent. Cette méthode est très précise, mais elle exige beaucoup de précautions et une compétence technique adéquate pour obtenir des résultats justes.[25] Elle ne convient généralement pas à l'utilisation sur le terrain, en raison de la complexité de l'instrumentation.[26]

Les méthodes DPD ont été largement acceptées et sont devenues les méthodes d'essai ordinaires sur le terrain.[26] Elles permettent une entière différentiation des espèces de chlore, avec de faibles quantités d'ion iodure (sous forme de KI) comme catalyseur. Les composés qui peuvent interférer lors de l'analyse sont le manganèse oxydé, le cuivre et le chromate. Une forte concentration de chlore combiné peut percer dans la fraction de chlore libre; on peut utiliser des modifications de procédure pour éviter ce problème. Le seuil de détection de la méthode titrimétrique DPD descend à 0,018 mg/L pour ce qui est du Cl_2 et exige un contrôle soigneux du pH pour l'obtention de résultats justes.[25] Dans des conditions idéales, la méthode colorimétrique DPD possède un seuil de détection de 0,010 mg/L.[25]

La monochloramine s'hydrolyse lentement dans les solutions aqueuses.[4] L'aération et l'ébullition de l'eau ne sont pas efficaces pour éliminer la monochloramine;[27] on a signalé une perte minimale de 10 à 15 p. cent de la monochloramine avec l'aération.[7] Le rayonnement ultraviolet détruit seulement le chlore libre, tandis que les chloramines semblent être assez stables sous le rayonnement solaire. On a suggéré que la dégradation de la chloramine était tout au plus de 0,2 mg/L par heure d'ensoleillement entre 10 et 14 heures (latitude 30-40 °N).[7] On peut éliminer les chloramines pures par le charbon actif en grains.[7] Deux agents réducteurs très utilisés pour éliminer la chloramine pour des utilisations spéciales de l'eau sont le thiosulfate de sodium et l'acide ascorbique.[6]

Effets sur la santé

Cinétique et métabolisme

Abdel-Rahman et coll.[28] ont signalé que la demi-vie de l'absorption du ^{36}Cl chez le rat après administration de $NH_2{}^{36}Cl$ par voie orale était de 2,49 heures, alors que la demi-vie de son élimination du plasma était de 38,8 heures. Le niveau maximum de ^{36}Cl dans le plasma a été atteint huit heures après administration. Le niveau de ^{36}Cl s'est stabilisé dans le plasma pendant 8-48 heures après administration. Le relevé de la distribution du ^{36}Cl après administration orale de $NH_2{}^{36}Cl$ a montré que c'est dans le plasma et dans tout le sang que l'activité du ^{36}Cl est le plus importante et dans le foie, l'iléon et les graisses qu'elle est le plus faible. Le métabolite chlorure est excrété principalement dans l'urine.[28] Chez les humains, il semble qu'une grande partie de la monochloramine provenant de l'eau potable parvient intacte dans l'estomac; cependant, la monochloramine se dégrade rapidement dans le liquide gastrique; on ne pense pas que la monochloramine libre entre dans le système de circulation générale.[29]

Scully et White[30] ont examiné les types de transformation que la monochloramine peut subir dans l'organisme. Les auteurs ont suggéré que l'on pouvait s'attendre à la formation de sous-produits de désinfection par réaction des composés organiques ou inorganiques présents dans la salive ou dans le liquide gastrique plutôt qu'à l'absorption de la monochloramine inorganique intacte à faibles concentrations. Des acides chloraminés organiques peuvent se former dans le liquide gastrique exposé à la monochloramine inorganique. La monochloramine peut transférer son atome de chlore aux amines organiques et aux acides aminés.[31]

Scully et White[30] ont établi que la monochloramine pouvait réagir avec les composés organiques selon trois mécanismes de base : oxydation de la molécule, substitution d'un atome de chlore à un autre atome et addition sur une molécule insaturée. Les réactions chimiques des désinfectants peuvent être différentes dans la salive ou dans l'estomac en raison des différences de pH, de la concentration d'ions chlorure et des concentrations de substances organiques. Les auteurs ont conclu que différents produits peuvent se former à différentes doses et que des produits ayant une importance toxicologique plus grande peuvent se former à de faibles doses et seraient détruits à des doses plus élevées. On a signalé une légère inhibition des systèmes de transport de la glutamine et du glucose en utilisant des cellules HeLa et des lymphocytes mésentériques du rat. Cette inhibition peut être due à la liaison de la monochloramine avec les groupements thiols présents sur la membrane.[32] On a signalé l'inactivation d'un certain nombre de systèmes d'enzymes par la chloramine.[33]

Effets sur la santé des humains

Le mélange de solutions d'ammoniac et d'hypochlorite de sodium produit des émanations âcres de monochloramine et de dichloramine.[34] L'inhalation de vapeurs de chloramine émanant de produits d'entretien ménager (ammoniac et hypochlorite de sodium) entraîne des sensations de brûlure aux yeux et à la gorge, une

toux passagère, une dyspnée, des nausées et des vomissements. Dans la muqueuse, les chloramines se décomposent en ammoniac et acide hypochloreux, lesquels peuvent s'associer à l'humidité pour former de l'acide chlorhydrique et de l'oxygène à l'état naissant. Les effets corrosifs de l'ammoniac et de l'acide chlorhydrique contribuent aussi aux dommages des voies respiratoires qui sont liés à la chloramine.[35] On a également, lors d'une étude de cas, formulé l'hypothèse d'une acidose métabolique due à l'exposition à la chloramine. On a eu recours à des mesures enzymologiques pour examiner le mécanisme possible de toxicité de la chloramine. Les auteurs ont signalé une inhibition enzymatique de l'anhydrase carbonique et de l'aldéhyde déshydrogénase ainsi qu'une augmentation de la superoxyde-dismutase au cours d'une expérience *in vitro* simulée où on a utilisé la monochloramine dans l'essai d'inhibition.[36] L'exposition à la chloramine peut aussi expliquer en partie l'irritation des yeux observée dans les piscines.[24,37]

Chez les patients dialysés, on a signalé la méthémoglobinémie et l'hémolyse lorsque l'on utilise la chloramine.[14,38,39] En 1987, 100 patients, durant leur hémodialyse dans un centre spécial de dialyse externe (CSDE), ont été exposés à un dialysat contaminé par la chloramine à la suite d'une panne du filtre à charbon du système de traitement d'eau du centre.[40] Durant les trois semaines subséquentes, 41 patients au moins ont eu besoin de transfusions pour traiter l'anémie hémiolytique provoquée par l'exposition à la chloramine. Il n'y a cependant eu aucune preuve d'un lien entre l'incident de l'exposition à la chloramine et la mortalité dans le CSDE durant cette période. La chloramine oxyde l'hémoglobine en méthémoglobine et provoque des dommages au shunt des hexoses monophosphates (HMPS, de l'anglais «hexose monophosphate shunt»), qui protège les globules rouges de l'action néfaste des oxydants par génération de nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduite.[38,39] L'altération des globules rouges par le HMPS diminue l'aptitude des cellules à se protéger contre l'action des oxydants. Les individus souffrant d'une carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) peuvent être plus exposés à divers composés oxydants. La carence en G6PD, observée partout dans le monde, l'a été plus fréquemment dans les zones tropicales et subtropicales de l'Orient.[41] Certains groupes peuvent donc être plus sensibles à l'exposition aux chloramines.[42] Il faut cependant noter que l'on n'a pas observé ces effets hématologiques lors de certaines études expérimentales sur des animaux à la suite de l'administration de monochloramine par voie orale.[14,43] Il semble que la voie d'exposition par dialyse ne s'applique pas à l'exposition par l'eau potable, mais qu'elle est utile pour éclaircir des mécanismes potentiels de toxicité.

On n'a observé aucune modification significative chez 10 hommes volontaires en bonne santé ayant reçu de la monochloramine dans l'eau potable à des concentrations de 0, 0,01, 1,0, 8,0, 18,0 ou 24,0 mg/L; pour chaque volontaire, on a prévu cinq séquences de trois jours pour chacune des cinq doses. Au premier jour de chacune des séquences de trois jours de traitement, chaque volontaire a ingéré 1 L d'eau en deux doses de 500 mL. La seconde dose de 500 mL était administrée quatre heures après la première. On n'a administré aucun désinfectant les second et troisième jours, qui ont servi de jours de suivi durant lesquels on a examiné un grand nombre de paramètres afin d'évaluer les réponses biochimiques et physiochimiques. On a administré une eau non traitée au groupe témoin. Lors d'une seconde étape, on a administré à des groupes de 10 sujets 5 mg/L de monochloramine dans l'eau potable pendant 12 semaines. Chaque individu en a reçu 500 mL par jour. On a mené des examens physiologiques, comprenant l'évaluation d'échantillons de sang et d'urine ainsi que l'évaluation des goûts, sur une base hebdomadaire, pendant la période de traitement et durant les huit semaines qui ont suivi la cessation du traitement. Les auteurs ont conclu que, dans les conditions de l'expérience, on n'avait constaté aucun effet physiologique néfaste définitif au cours de l'une ou l'autre des deux phases.[44]

On a administré à 48 hommes de la monochloramine dans l'eau potable à des concentrations de 0, 2 ou 15 mg/L pendant quatre semaines. Presque tous les sujets avaient consommé de l'eau potable chlorée avant l'étude. Chez les individus exposés à 2 mg/L, on n'a pas constaté de modifications significatives du cholestérol total, des triglycérides, du cholestérol à lipoprotéines de haute densité, du cholestérol à lipoprotéines de basse densité, des apolipoprotéines A1, A2 et B, et de la fonction de la thyroïde par rapport au groupe témoin. À 15 mg/L, on a observé des augmentations du niveau de l'apolipoprotéine B du plasma. Les auteurs ont conclu que la monochloramine, à un niveau de 2 mg/L, n'influait pas sur le métabolisme lipidique ou thyroïdien chez les hommes en bonne santé; toutefois, les limites de l'étude, comme les données de référence et les périodes de traitement relativement brèves ainsi que la consommation d'eau potable chlorée de l'approvisionnement local en eau potable par presque tous les sujets avant le commencement de l'étude, semblaient indiquer que des études supplémentaires étaient nécessaires.[45]

Bon nombre d'études épidémiologiques ont associé l'eau potable chlorée aux cancers de la vessie et du côlon, mais on n'a trouvé que peu d'études qui impliquaient spécifiquement l'eau potable chloraminée. Dans un rapport préliminaire, Zierler et coll.[46] ont examiné les schémas de mortalité de la population du Massachusetts vivant dans des collectivités approvisionnées en eau

potable traitée par le chlore ou la chloramine. Ils ont signalé un nombre légèrement plus élevé de décès causés par une pneumonie ou par une grippe dans les collectivités approvisionnées en eau potable désinfectée par la chloramine. Il semblait également que la mortalité due au cancer de la vessie était plus importante parmi les populations des collectivités approvisionnées en eau potable chlorée que parmi celles qui étaient desservies en eau potable chloraminée. Toutefois, les auteurs ont précisé que l'étude avait pu être influencée par des facteurs de confusion non identifiés ou non maîtrisés.

Zierler et coll.[47] ont par la suite mené une étude cas-témoin sur les habitants de 43 collectivités afin d'examiner le lien possible entre l'eau potable chlorée et le cancer de la vessie. L'étude s'est fondée sur des bases de données et des entretiens avec des informateurs au sujet de 614 personnes (cas) décédées d'un cancer de la vessie et de 1 074 personnes (témoins) décédées d'autres causes. On a jugé que les personnes des 20 collectivités approvisionnées en eau chloraminée n'étaient pas exposées. Les niveaux de THM étaient 2 à 9 fois moins élevés dans l'eau chloraminée que dans l'eau chlorée. Les auteurs ont conclu que, comme ils l'avaient précédemment signalé, il existait une association positive entre l'incidence de cancers de la vessie et la consommation d'eau potable chlorée, puisqu'il y avait une augmentation de la fréquence de mortalité due au cancer de la vessie (risque relatif [RR] = 1,6; intervalle de confiance = 1,2 à 2,1) parmi les personnes habitant toute leur vie dans des collectivités approvisionnées en eau potable chlorée par rapport à celles qui appartenaient à des collectivités approvisionnées en eau potable chloraminée. On a également constaté une légère indication de relation dose-effet, avec un RR de 1,6 pour les personnes consommant à vie de l'eau chlorée et un RR de 1,4 pour les personnes exposées durant au moins la moitié de leur vie. Les résultats de l'étude ont donc été en accord avec l'hypothèse avancée, à savoir que le risque à ce sujet était plus faible avec la chloramination qu'avec la chloration, à condition que l'association soit fondée. Il est toutefois à noter qu'en 1992, l'EPA des États-Unis a souligné un certain nombre de failles dans des études épidémiologiques publiées signalant l'existence d'un lien entre le chlore et/ou la chloramine et les cancers du côlon et de la vessie.[48]

Études de toxicité

Au cours d'une étude comparant le dioxyde de chlore, le chlorate, le chlorite et la monochloramine, on a administré des substances chimiques dans l'eau potable (les doses pour la monochloramine n'ont pas été clairement spécifiées) à sept grivets d'Afrique femelles et cinq grivets d'Afrique mâles, en utilisant des protocoles subchroniques à doses croissantes de 30 à 60 jours. Chaque animal constituait son propre témoin; après administration de chaque substance chimique, on laissait aux animaux une période de repos de 6 à 9 semaines. On a signalé divers effets, tels des effets sur le métabolisme thyroïdien et des modifications hématologiques, pour certaines substances chimiques, mais non à la suite de l'administration de monochloramine à 100 mg/L.[49]

On n'a pas observé d'induction de foyer de gamma-glutamyl-transpeptidase, indicateur potentiel de cancérogénicité, chez neuf rats mâles Sprague-Dawley et Fischer 344 exposés à 14,75 mg/kg de chloramine (voie non spécifiée) 24 heures après hépatectomie partielle. Sept jours après le début de l'étude, on a commencé l'activation de catalyseur avec 500 ppm de phénobarbital dans l'eau potable; après 10 semaines d'exposition, on a cessé l'exposition des rats à l'agent promoteur durant une semaine, puis on les a sacrifiés.[50]

L'administration de monochloramine à des souris A/J (12 sujets par groupe expérimental) pendant 30 jours, à raison de 0, 2,5, 25, 50, 100 ou 200 mg/L dans l'eau potable, a entraîné une perte de poids corporel chez les trois groupes de doses les plus élevées. On n'a signalé aucun signe d'hémolyse.[51] Lors d'une étude restreinte, on a observé des modifications du poids corporel et des paramètres hématologiques, telles la baisse de la numération des globules rouges et des hématocrites, et la réduction de la concentration d'hémoglobine et de la teneur globulaire moyenne en hémoglobine, chez quatre rats Sprague-Dawley mâles qui avaient été exposés aux concentrations maximales de 100 mg/L durant une période allant jusqu'à 12 mois.[52] On a observé une baisse de poids corporel de 8 p. cent après trois mois, qui a atteint 17 p. cent à la fin du traitement. L'administration par gavage de doses uniques de monochloramine (3 mL) à raison de 0, 10, 20 ou 40 mg/L à des groupes de quatre rats Sprague-Dawley mâles a entraîné une augmentation de glutathion (GSH), 30 et 60 minutes après le traitement, mais les concentrations sont revenues à la normale après deux heures. Lors d'une expérience ultérieure, on a observé une baisse de GSH chez des rats quatre mois après administration de monochloramine dans l'eau potable, à des doses de 1 ou 100 mg/L. Après 12 mois, les niveaux de GSH ont baissé dans tous les groupes de traitement (1, 10 ou 100 mg/L). La baisse de la numération des globules rouges et de l'hématocrite a été signalée après trois mois, à des doses de 10 et 100 mg/L, et la concentration d'hémoglobine et la concentration globulaire moyenne en hémoglobine ont été réduites à 100 mg/L après 10 mois. Une augmentation de la fragilité osmotique a également été observée chez les groupes exposés à 10 et 100 mg/L après deux mois de traitement. On a analysé les effets du traitement en utilisant l'analyse de

la variance; cependant, il se peut que les essais statistiques d'importance dans cette étude n'aient pas été appropriés.

Revis et coll.[53] ont signalé des modifications dans le métabolisme du foie (cholestérol et triglycérides du foie) chez des lapins néo-zélandais blancs (cinq ou six animaux par groupe expérimental) exposés à la monochloramine à 15 ppm dans l'eau potable pendant neuf mois. Bien que l'on ait signalé certaines augmentations lors de cette étude, on n'a relevé aucune relation dose-effet nette entre la monochloramine et ces lipides. On a également signalé une augmentation de gouttelettes de lipides dans le foie (dose non spécifiée). On a relevé des effets immunotoxiques chez des rats Sprague-Dawley mâles (12 animaux par groupe expérimental) exposés pendant neuf semaines à la monochloramine, à des concentrations de 0,9, 18 ou 38 mg/L dans l'eau potable.[54] Les doses ont été calculées de manière à être approximativement égales à 0,09, 1,9 et 3,8 mg/kg p.c. par jour.[55,56] À la dose la plus élevée, on a noté une baisse du poids de la rate; aux doses moyenne et élevée, on a observé une augmentation de la production de prostaglandine E_2; aux doses faible et moyenne, on a enregistré une diminution de la synthèse d'anticorps.

Lors d'une étude subchronique, on a administré de la monochloramine à des rats Fischer 344 et à des souris $B6C3F_1$ (10 animaux de chaque sexe par niveau de dose) pendant 13 semaines, à raison de 0, 25, 50, 100, 200 et 400 mg/L dans l'eau potable. Les constatations d'ordre toxicologique les plus importantes chez les souris étaient associées à des dommages au foie. Chez les souris traitées, on a observé des altérations cytologiques, caractérisées par une augmentation de la fréquence des figures de mitose, d'étranges modèles de chromatine et une augmentation de la taille des cellules chez les mâles exposés à 100, 200 et 400 mg/L. On a constaté une nécrose des cellules hépatiques aux trois doses les plus faibles et on a observé une inflammation du foie des femelles à 100, 200 et 400 mg/L.[57] Bien que cette étude subchronique ait été achevée et que les résultats aient été communiqués, ces résultats sont très suspects. On a mis fin à cette étude, menée par le Gulf South Research Institute, particulièrement en raison du catalogage inadéquat des lésions. En outre, les effets sur le foie n'ont pas été confirmés lors de l'étude chronique de deux ans réalisée par le National Toxicology Program (NTP)[58] ou lors de l'étude subchronique réalisée par Daniel et coll.[59] Pour ces raisons, on n'a pas pris cette étude davantage en considération dans ce rapport.

Au cours d'une étude subchronique pertinente, Daniel et coll.[43] ont exposé des rats Crl:CD BR Sprague-Dawley (10 animaux de chaque sexe par groupe expérimental) à la monochloramine dans l'eau potable, à raison de 0, 25, 50, 100 et 200 mg/L pendant 90 jours; ces doses correspondaient à 0, 1,8, 3,4, 5,8 et 9,0 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et à 0, 2,6, 4,3, 7,7 et 12,1 mg/kg p.c. par jour chez les femelles. On a constaté une réduction importante de la consommation quotidienne d'eau chez les deux sexes en fonction de la dose et une diminution de la consommation quotidienne moyenne alimentaire chez les mâles en fonction de la dose, importante seulement à la dose la plus élevée. L'accroissement du poids corporel moyen chez les deux sexes pour les groupes ayant reçu la dose la plus élevée était approximativement de 51 p. cent par rapport aux groupes témoins. Le poids corporel moyen final était réduit de manière significative chez les deux sexes exposés à 200 mg/L (approximativement 21 p. cent chez les mâles et 11 p. cent chez les femelles), et l'augmentation du poids moyen était réduite de manière importante chez les femelles exposées à 200 mg/L uniquement et chez les mâles exposés à des doses supérieures ou égales à 50 mg/L. Le poids absolu du foie et de la rate a baissé chez les deux sexes exposés à la dose la plus élevée. Bien que ces pertes de poids aient semblé liées à la dose chez les mâles, un examen histopathologique subséquent n'a pas révélé d'organes cibles ou de modifications dues au traitement. On n'a pas jugé que les baisses de numération des globules rouges à 100 et à 200 mg/L, la diminution importante de l'hématocrite à 100 mg/L et la baisse des taux de calcium sérique chez les mâles étaient liées au traitement. En se basant sur la baisse du poids corporel et du poids des organes observée chez les deux sexes, les auteurs ont conclu que la plus faible dose avec effet nocif observé (LOAEL) était de 200 mg/L et que la dose sans effet nocif observé (NOAEL) était de 100 mg/L, soit l'équivalent de 5,8 et 7,7 mg/kg p.c. par jour respectivement chez les rats mâles et femelles.

Lors d'une seconde étude subchronique menée par Daniel et coll.,[59] des souris $B6C3F_1$ mâles et femelles (10 animaux de chaque sexe par groupe de traitement) ont reçu, pendant 90 jours, des doses de 0, 12,5, 25, 50, 100 et 200 mg/L de monochloramine dans l'eau potable. Les doses correspondantes étaient égales à 0, 2,5, 5,0, 8,6, 11,1 et 15,6 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et à 0, 2,8, 5,3, 9,2, 12,9 et 15,8 mg/kg p.c. par jour chez les femelles. La consommation alimentaire a diminué chez les mâles et les femelles; la baisse a été importante chez les femelles aux deux doses les plus élevées. La consommation d'eau a diminué de manière significative chez les mâles exposés aux deux doses les plus élevées et chez les femelles exposées à toutes les doses. Un certain nombre de modifications hématologiques et cliniques ont été observées (augmentation des globules blancs, baisse du volume globulaire moyen, diverses modifications mineures des enzymes sériques, etc.); toutefois, on a jugé qu'aucune de ces modifications n'était liée au traitement. On a observé une baisse

importante du poids des organes (comprenant le foie, le cœur, les poumons et la rate) aux deux doses les plus élevées. On a également signalé une augmentation du poids relatif des organes à la dose la plus élevée. À 100 mg/L, le poids corporel moyen a baissé d'environ 10 p. cent et 7 p. cent respectivement chez les mâles et chez les femelles; à 200 mg/L, la baisse de poids corporel a atteint approximativement 25 p. cent chez les mâles et 19 p. cent chez les femelles. Le gain de poids corporel moyen chez les mâles exposés à 100 mg/L et à 200 mg/L était respectivement de l'ordre de 69 p. cent et de 19 p. cent par rapport aux groupes témoins; chez les femelles, il était respectivement de l'ordre de 71 p. cent et 38 p. cent par rapport aux groupes témoins. On n'a pas observé, chez les animaux, de lésions macroscopiques ou microscopiques qui soient liées au composé. En se basant sur la baisse de poids des organes, sur le gain de poids et sur la consommation d'aliments et d'eau, les auteurs ont conclu que la NOAEL était de 50 mg/L (8,6 mg/kg p.c. par jour chez les mâles; 9,2 mg/kg p.c. par jour chez les femelles). Les auteurs ont précisé que les résultats laissaient entendre que la monochloramine produisait des effets par un mécanisme indirect, telles les déficiences nutritionnelles, plutôt que des effets toxiques directs sur des organes et des tissus spécifiques.

Une étude du NTP récemment achevée[58] examine le pouvoir cancérogène de la monochloramine. On a administré des doses de monochloramine de 0, 50, 100 ou 200 ppm à des groupes de 70 rats F344/N ou souris $B6C3F_1$ de chaque sexe, dans l'eau potable, pendant deux ans. Chez les rats, les estimations calculées des doses moyennes pondérées en fonction du temps étaient de 0, 2,6, 4,8 et 8,7 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et de 0, 2,8, 5,2 et 9,5 mg/kg p.c. par jour chez les femelles. On a observé une baisse de la consommation d'eau en fonction de la dose chez les deux sexes; la consommation alimentaire des rats exposés était similaire à celle des rats témoins. Le poids corporel moyen des rats auxquels on avait administré la dose la plus élevée était toujours inférieur de 5 à 10 p. cent à celui des groupes ayant reçu les autres doses, et cela pour les deux sexes. Cependant, les rats femelles exposés à la dose la plus élevée ont présenté une perte de poids corporel de 13 p. cent à la 97e semaine; à la 101e semaine, le poids corporel moyen des deux sexes était de 12 p. cent inférieur à celui des groupes témoins. On a effectué des sacrifices intermédiaires (10 animaux par sexe et par dose) aux 14e et 66e semaines. À la 14e semaine, le poids corporel moyen des mâles exposés à la dose la plus élevée était nettement inférieur (9 p. cent, $P \leq 0,01$) à celui des témoins; et à la 66e semaine, le poids corporel moyen était nettement inférieur ($P \leq 0,05$) à celui des témoins pour les deux sexes (femelles 8 p. cent; mâles 6 p. cent). On a associé à la baisse de poids corporel une légère baisse de poids du foie et des reins chez les mâles exposés à la dose la plus élevée, et l'augmentation des rapports entre le poids corporel et le poids du cerveau et entre le poids corporel et le poids des reins chez les rats mâles et femelles exposés à la dose la plus élevée. On n'a décelé aucun autre résultat clinique, effet sur la survie ou lésion macroscopique ou microscopique qui soit attribuable à la consommation d'eau chloraminée. Toutefois, il y a eu une augmentation secondaire de l'incidence de leucémies des cellules mononucléaires chez les femelles, soit 8/50 (16 p. cent), 11/50 (22 p. cent), 15/50 (30 p. cent) et 16/50 (32 p. cent), respectivement, pour les groupes témoins, les groupes exposés aux doses la plus faible, moyenne et la plus élevée. Les épreuves d'analyse des tendances étaient significatives ($P < 0,05$). Cependant, on n'a noté aucune indication de réduction de la latence de la leucémie, et on n'a pas observé de preuve à l'appui de cet effet chez les mâles.

Au cours de la même étude, les estimations calculées des doses moyennes pondérées en fonction du temps chez les souris étaient de 0, 5,0, 8,9 ou 15,9 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et de 0, 4,9, 9,0 ou 17,2 mg/kg p.c. par jour chez les femelles. Comme chez les rats, on a observé une diminution de la consommation d'eau en fonction de la dose et du poids corporel moyen chez les deux sexes. La consommation alimentaire était similaire à celle des témoins chez les mâles et seulement légèrement inférieure à celle des témoins chez les femelles exposées à la dose la plus élevée. Après 37 semaines, le poids corporel moyen des mâles exposés à la dose la plus élevée était inférieur de 10 à 22 p. cent à celui des témoins et le poids corporel moyen des femelles exposées à la dose la plus élevée après la 8e semaine était inférieur de 10 à 35 p. cent à celui des témoins. On a effectué des sacrifices intermédiaires (10 animaux par sexe et par dose) durant les 15e et 66e semaines. À la 15e semaine, le poids corporel moyen chez les mâles et les femelles ayant reçu la dose la plus élevée était nettement inférieur à celui des témoins (9 p. cent, $P \leq 0,05$ pour les mâles; 16 p. cent, $P \leq 0,01$ pour les femelles). À la 66e semaine, le poids corporel moyen chez les mâles exposés aux doses moyenne et élevée était nettement inférieur à celui des témoins (9 p. cent, $P \leq 0,01$). Les différences dans le poids des organes et dans les rapports entre le poids des organes et le poids corporel observées chez les souris exposées à la dose la plus élevée, aux 15e et 66e semaines, étaient liées à la baisse de poids corporel. On n'a pas décelé d'autres résultats cliniques ou effets sur le taux de survie qui soient attribuables à la consommation d'eau chloraminée. On a observé chez les mâles des adénomes tubulaires rénaux à raison de 0/50 (0 p. cent), 1/50 (2 p. cent), 0/50 (0 p. cent) et 2/51 (4 p. cent), respectivement, chez les groupes témoins, les groupes exposés aux doses la plus petite, moyenne et la plus élevée. Cette

tumeur rare a été observée à 0/129 (0 p. cent) dans les contrôles historiques de l'eau potable et à seulement 1/563 (0,2 p. cent) dans les contrôles historiques alimentaires. On a toutefois jugé que ces tumeurs étaient également liées au traitement. On a également jugé que la présence d'hyperplasie tubulaire rénale focale chez les mâles n'était pas liée au traitement. Le NTP a conclu que, dans les conditions de l'essai biologique, les rats F344/N femelles présentaient des *signes peu nets* de cancérogénicité, mais que les rats F344/N mâles et les souris $B6C3F_1$ des deux sexes n'en présentaient aucun.

Lors d'études restreintes, on n'a pas observé d'effets sur la croissance ou la reproduction qui soient liés au traitement chez les rats exposés à la monochloramine administrée dans l'eau potable ou par gavage, à raison de 100 mg/L et 10 mg/kg respectivement.[60,61]

Pouvoir mutagène

Lors d'essais bactériologiques, on a trouvé, en utilisant le *Bacillus subtilis*, que la monochloramine était faiblement mutagène.[62,63] Des échantillons d'eau traitée par la monochloramine ont présenté une activité mutagène lors du test d'Ames/*Salmonella*, ainsi que lors d'un essai sur des cellules mammaliennes (lymphome de la souris L51784$^{+/-}$) sans activation métabolique.[64] Thomas et coll.[65] ont signalé une faible activité mutagène de la monochloramine en utilisant un protocole modifié de pré-incubation lors du test d'Ames/*Salmonella*.

Lors d'études *in vivo*, on n'a pas décelé chez les souris CD-1, de signes d'altération chromosomique, qu'il s'agisse d'aberrations des micronucleus ou de la moelle osseuse, pas plus qu'on n'a observé de signes de pouvoir mutagène tels que des anomalies des têtes de spermatozoïdes chez des souris $B6C3F_1$, suite à une exposition à des doses aiguës et subchroniques de monochloramine par gavage.[66]

On a identifié les agents mutagènes connus, soit le 3-chloro-4-(dichlorométhyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX), l'acide (E)-2-chloro-3-(dichlorométhyl)-4-oxobutènoïque (EMX) et l'acide (E)-2-chloro-3-(dichlorométhyl)butènedioïque (ox-EMX), dans des extraits mutagènes de solutions monochloraminées d'acide fulvique. Ces composés représentent respectivement 9 p. cent, 26 p. cent et 2 p. cent de l'activité mutagène observée dans les extraits de monochloramination.[67]

Autres considérations

Il se peut que les composés du chlore résiduel soient responsables des goûts et odeurs de l'eau potable. Le goût et l'odeur de la monochloramine sont moins désagréables que ceux de l'acide hypochloreux, de l'ion hypochlorite, de la dichloramine et de la trichloramine.[6] Les valeurs de seuil concernant les goûts et odeurs de la monochloramine sont respectivement de 0,65 mg/L et 0,48 mg/L. La monochloramine, selon toute vraisemblance, n'entraînera pas de plaintes concernant les goûts et odeurs à des concentrations de 3 mg/L[68] ou même de 5 mg/L[7] dans l'eau potable; toutefois, il est possible que les dichloramines suscitent des plaintes à des concentrations de 0,8 mg/L[7] et de 0,5 mg/L.[68] L'odeur est plus étroitement liée au rapport entre la dichloramine et la monochloramine qu'aux valeurs absolues de leur concentration. Des problèmes de goûts et d'odeurs peuvent survenir lorsque la concentration de dichloramine excède de 20 p. cent celle de la monochloramine.[69] À ce titre, la formation de dichloramine et de trichloramine dans le processus de traitement doit être maintenue à un minimum afin d'éviter ces problèmes de goûts et d'odeurs.[6] Le chlore libre ou combiné peut engendrer, prévenir ou aider à éliminer les goûts et odeurs de l'eau potable. La réaction de ces désinfectants avec les composés organiques peut former des sous-produits qui sont à l'origine des goûts et odeurs manifestes à des concentrations inférieures au niveau de seuil des goûts et odeurs des désinfectants eux-mêmes. En général, les chloramines sont des oxydants plus faibles que le chlore libre et ne sont pas très efficaces pour diminuer ou éliminer les goûts et odeurs déjà présents. Cependant, l'activité résiduelle dans le réseau de distribution peut empêcher les goûts et odeurs liés à la croissance et à la recroissance bactérienne.

D'autre part, les bactéries peuvent utiliser comme élément nutritif l'ammoniac qui peut se former lorsque le résiduel de chloramine est épuisé, ce qui pourrait engendrer une croissance bactérienne. Cette croissance et les sous-produits associés pourraient à leur tour causer des problèmes de goûts et d'odeurs.[6] La nitrification est un procédé microbiologique lors duquel l'ammoniac est oxydé de manière séquentielle en nitrite et en nitrate.[70] L'addition d'ammoniac lors de la production de chloramine peut fournir une source d'azote qui, dans certaines conditions, peut être utilisée pour produire des nitrites/nitrates.[71] Deux groupes de bactéries chimiolitotrophes (les bactéries oxydantes de l'ammoniac et du nitrite), communément rencontrées dans les environnements terrestres et aquatiques, peuvent oxyder l'ammoniac en nitrite et en nitrate de manière séquentielle. Quand une nitrification incomplète se produit, il peut en résulter une accumulation de nitrite.[70,72] La présence de nitrite dans l'eau potable est indésirable, en raison de préoccupations d'ordre sanitaire (par exemple la méthémoglobinémie[2]) (voir également les documents à l'appui sur le nitrate et le nitrite) et parce que le nitrite peut accélérer la décomposition de la monochloramine[73] et interférer dans les mesures du chlore résiduel.[7]

Le nitrite et le nitrate n'ont pas été relevés à des concentrations importantes lors de la décomposition de solutions de monochloramine ou de dichloramine, au cours d'expériences en laboratoire.[74] Toutefois, on a signalé le nitrite dans bon nombre de réseaux de distribution contenant de la chloramine, à des niveaux atteignant parfois 2 mg/L.[71] Un résiduel de l'ordre de 2,0 mg/L aide également à limiter la nitrification, et un traitement périodique au chlore semble être nécessaire pour détruire les populations nitrifiantes.[71] Les bactéries oxydantes de l'ammoniac semblent proliférer davantage dans certaines conditions : un milieu légèrement alcalin (pH 7,5-8,5), une eau chaude, l'obscurité, une durée de rétention plus longue et la présence d'ammoniac libre.[7] On a trouvé que ces organismes étaient 13 fois plus résistants à la monochloramine qu'au chlore libre. On n'a pas détecté de bactéries oxydantes de l'ammoniac dans un réservoir d'eau chloraminée à une température inférieure à 16-18 °C.[72] L'utilisation de la chloramine doit être surveillée de près dans les zones où la température de l'eau dépasse 15 °C en raison du risque accru de nitrification.[9]

La production de nitrite n'est pas le seul inconvénient signalé avec l'utilisation de la chloramine. On a également mentionné que la dégradation de l'élastomère, produit fréquemment utilisé dans les réseaux de distribution, était plus importante avec la chloramine qu'avec le chlore.[75]

On a constaté que la chloramination réduisait de manière significative la formation de THM dans l'eau potable. Dans une usine pilote, les concentrations de THM après 30 minutes de temps de contact avec le désinfectant étaient respectivement de 4 µg/L et de 34 µg/L pour les systèmes de traitement par la chloramine et par le chlore, les résiduels moyens de chlore et de monochloramine étant respectivement de 1,0 mg/L et 2,1 mg/L.[76] Une autre étude a démontré que le transfert direct de Cl^- de la monochloramine à la phloroacétophénone, composé d'origine naturelle rencontré dans les usines,[77] entraînait des concentrations de chloroforme inférieures de deux ordres de grandeur à celles obtenues lorsque l'on utilisait le chlore libre disponible comme agent de chloration.[78] La chloramination peut entraîner une baisse de la concentration de THM dans l'eau à la fin du traitement se situant entre 10 et 95 p. cent, alors qu'elle se situe plus communément entre 40 et 80 p. cent.[6] Les concentrations de THM dans l'eau potable du réseau de distribution d'Ottawa-Carleton ont baissé d'une valeur moyenne annuelle de 0,117 mg/L à 0,041 mg/L (65 p. cent) après la mise en application de la chloramination.[20] Cette dernière a nettement réduit, sans toutefois l'éliminer, la formation d'halogénures organiques et de THM dans des usines de traitement d'eau aux États-Unis.[79]

Bien que la chloramination réduise de manière significative les niveaux de THM, on a signalé la formation d'autres sous-produits, tels les halocétones, la chloropicrine, le chlorure de cyanogène, les acides haloacétiques, les haloacétonitriles, les aldéhydes et les chlorophénols.[9,14,80] Les acides chloroacétiques sont des sous-produits souvent présents en quantités importantes.[9] Johnson et Jensen[10] ont affirmé que l'oxydation par le chlore pouvait éliminer les précurseurs des THM et de l'halogène organique total (TOX), mais que les chloramines n'oxydaient pas les précurseurs de manière significative. Selon ces auteurs, dans certains cas, le chlore oxyde la matière organique, tandis que les chloramines réagissent pour former des composés organochlorés. La chloramine peut ainsi produire des sous-produits de substitution sans offrir l'avantage de l'oxydation fournie par le chlore. Amy et coll.[79] ont précisé que la fraction de TOX représentée par les halogénures organiques non-purgeables (NPOX) était légèrement plus élevée dans l'eau chloraminée que dans l'eau traitée par le chlore libre. Cependant, Stephen et coll.[81] ont signalé une réduction des NPOX de l'ordre de 85 p. cent avec l'utilisation de la chloramine au lieu du chlore dans une solution d'acide humique préparée dans l'eau distillée. La fraction des NPOX n'a pas été totalement caractérisée, et l'on n'a pas suffisamment étudié les effets possibles de ces composés sur la santé.[79] Kirmeyer et coll.[6] ont signalé, en se basant sur les mesures des paramètres du TOX, des NPOX et du chlore organique non-purgeable (NPOCl), que, par rapport au chlore, la chloramine produisait des niveaux inférieurs de sous-produits chlorés. Au cours d'une étude menée sur 35 services d'approvisionnement en eau aux États-Unis, Krasner et coll.[80] ont démontré que, bien que les chloramines aient été utilisées de manière efficace pour limiter la formation de THM et autres sous-produits de désinfection, l'utilisation de la chloramine, par rapport à celle du chlore, augmentait la production du chlorure de cyanogène, qui est un irritant respiratoire. La transformation du chlorure de cyanogène en cyanure et thiocyanate peut également être responsable d'une certaine toxicité chronique. Bien que la production de chlorure de cyanogène ne semble limiter l'utilisation d'aucun désinfectant, il importe de noter que l'administration par voie orale de cette substance chimique n'a pas été convenablement évaluée.[14]

Classification et évaluation

L'utilisation de la monochloramine comme désinfectant secondaire dans le traitement de l'eau potable peut apporter des avantages comme l'augmentation de l'activité résiduelle dans le réseau de distribution, la réduction de la formation de THM et autres sous-produits associés à l'utilisation du chlore, la

possibilité de maîtriser la recroissance du film biologique bactérien dans les réseaux de distribution et, dans certains cas, la diminution des problèmes de goûts et odeurs liés à la chloration de l'eau potable.

La monochloramine s'est révélée légèrement mutagène lors de plusieurs études *in vitro*; toutefois, on n'a décelé aucun signe d'activité clastogène lors des études *in vivo* réalisées à ce jour. On n'a pas observé, chez les rats exposés à la monochloramine dans l'eau potable lors d'études restreintes, d'effets sur la croissance ou la reproduction qui soient liés au traitement. On a signalé certains effets immunologiques possibles. Toutefois, la portée biologique de ces effets n'est pas claire et aucune autre étude ne les a relevés. Il faut cependant noter qu'on a signalé que l'administration d'une concentration de 38 mg/L[54] (dose calculée de 3,8 mg/kg p.c. par jour) entraînait une diminution du poids de la rate et un accroissement de la production de prostaglandine E_2 chez les rats mâles.

Les études épidémiologiques disponibles sont inadéquates pour évaluer le pouvoir cancérogène de la monochloramine chez les humains. Néanmoins, on a observé chez les rats et les souris, à la suite d'une exposition chronique à la monochloramine dans l'eau potable, des signes peu clairs de réponses néoplasiques. On a noté des adénomes tubulaires des reins chez deux souris mâles (4 p. cent) exposées à raison de 15,9 mg/kg p.c. par jour (200 mg/L).[58] On n'a cependant pas jugé que cette tumeur, rare chez les souris, était liée au traitement. Chez les rats femelles, on a observé une augmentation moyenne de l'incidence de leucémies des cellules mononucléaires liée à la dose par rapport à l'incidence modérément élevée (16 p. cent) relevée chez les témoins.[58] On a classé les signes de l'activité cancérogène comme peu clairs car rien n'indiquait que la latence de la leucémie était réduite, et on n'a pas observé cet effet chez les rats mâles ou chez les souris des deux sexes. On a donc jugé que la preuve du pouvoir cancérogène de la monochloramine était limitée et on a classé le composé comme peut-être cancérogène pour l'humain (preuve inadéquate chez les humains, certains signes chez les animaux).

Pour les composés classés comme étant peut-être cancérogènes pour l'humain, l'apport quotidien tolérable (AQT) est calculé en divisant la NOAEL (ou dose sans effet nocif observé) ou la LOAEL (ou plus faible dose avec effet nocif observé) par un facteur d'incertitude. Le seul effet significatif qui soit lié à l'exposition à la monochloramine est la réduction du gain du poids corporel chez les rats, constatée lors d'études chroniques et subchroniques. L'administration de monochloramine à des rats à raison de 200 mg/L dans l'eau potable pendant 90 jours, soit l'équivalent de 9,0 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et de 12,1 mg/kg p.c. par jour chez les femelles, a entraîné une diminution du poids corporel d'environ 21 p. cent chez les mâles et 11 p. cent chez les femelles, et les gains de poids corporel n'ont été que de 51 p. cent par rapport aux groupes témoins.[43] Lors d'une étude chronique de deux ans, l'administration de 100 ppm dans l'eau potable, soit l'équivalent de 4,8 mg/kg p.c. par jour chez les mâles et de 5,2 mg/kg p.c. par jour chez les femelles, les baisses de poids corporel ont été inférieures à 10 p. cent chez les deux sexes.[58] Toutefois, il faut préciser que la baisse des gains de poids corporel peut être liée à la diminution de la consommation d'eau, en raison d'une aversion pour le goût de la monochloramine dans l'eau potable.

Pour la monochloramine, l'AQT est calculée comme suit :

$$AQT = \frac{4{,}8 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{100} = 0{,}048 \text{ mg/kg p.c. par jour}$$

où :

- 4,8 mg/kg p.c. par jour est la valeur estimée (moyenne calculée en fonction du temps) de la NOEL fondée sur la diminution du poids corporel moyen chez les rats mâles, observée lors de l'étude de toxicité chronique par la voie et le vecteur d'administration les plus appropriés (l'eau potable);[58] on a choisi le modèle du rat mâle car la valeur estimée de la dose moyenne pondérée en fonction du temps était plus faible chez les mâles que chez les femelles
- 100 est le facteur d'incertitude (facteur de 10 pour les variations interspécifiques et facteur de 10 pour les variations intraspécifiques).

Justification

La concentration maximale acceptable (CMA) de la monochloramine dans l'eau potable a été calculée à partir de l'AQT comme suit :

$$CMA = \frac{0{,}048 \text{ mg/kg p.c. par jour} \times 70 \text{ kg p.c.} \times 0{,}80}{1{,}5 \text{ L/jour}} = 1{,}8 \text{ mg/L}$$

où :

- 0,048 mg/kg p.c. par jour est l'AQT, telle que calculée ci-dessus
- 70 kg p.c. est le poids corporel moyen d'un adulte
- 0,80 est la part de l'apport total de monochloramine attribuée à l'eau potable
- 1,5 L/jour est la consommation quotidienne moyenne d'eau potable d'un adulte.

Étant donné que la monochloramine est classée comme substance peut-être cancérogène pour l'humain et en raison de la prise en considération des divers facteurs mentionnés ci-dessus (effets immunotoxiques possibles chez les rats, méthémoglobinémie et hémolyse chez les patients dialysés, augmentation des niveaux d'apolipoprotéine B du plasma chez l'homme, etc.), on a utilisé une approche prudente dans le calcul de la recommandation. Toutefois, on n'a signalé aucun effet toxique précis à la suite de l'administration de monochloramine, particulièrement parce qu'il se peut que les diminutions de poids corporel aient été dues à l'aversion pour le goût, qui a entraîné une diminution de la consommation d'eau et une perte de poids.

Étant donné que la CMA doit être mesurable à l'aide des méthodes analytiques disponibles, on a également, lors de son calcul, pris en considération le seuil pratique d'évaluation quantitative (PQL). On a donc établi une CMA de 3,0 mg/L pour les chloramines totales en se basant sur les considérations suivantes :

(1) En raison de l'importance discutable de l'effet toxique, la recommandation est établie au niveau réalisable le plus bas, qui est de 3,0 mg/L. Le seuil pratique d'évaluation quantitative pour les chloramines est d'environ 0,1-0,2 mg/L, soit largement au-dessous de la CMA proposée. Cependant, beaucoup de petites municipalités n'ont pas la capacité de mesurer chaque chloramine ou les chloramines totales au niveau du submilligramme; 3,0 mg/L reste alors un seuil pratique d'évaluation quantitative réaliste.

(2) On juge que ce niveau est proche de la concentration calculée à partir de la NOEL pour la monochloramine, étant donné les incertitudes associées à ce calcul. De plus, bien que la monochloramine représente en règle générale une large fraction des chloramines totales, la spécification des mesures de chloramines totales garantit que le niveau de monochloramine sera inférieur au maximum.

(3) On peut trouver l'ammoniac naturel à des concentrations élevées dans les eaux souterraines et les eaux de surface durant les mois très froids de l'hiver, ce qui peut présenter un problème de contrôle opérationnel pour l'usine si la recommandation est inférieure à 3,0 mg/L. La production des chloramines peut augmenter en présence de niveaux élevés d'ammoniac.

Il est nécessaire de préciser que la CMA est basée sur l'évaluation des risques de la monochloramine uniquement car c'est la chloramine prédominante et les informations sur la toxicité de la dichloramine et de la trichloramine sont insuffisantes pour établir des recommandations pour ces deux composés.

Références bibliographiques

1. Weast, R.C. (dir. de publ.). Physical constants of inorganic compounds. Dans : CRC handbook of chemistry and physics. 60e édition (1979-1980). CRC Press, Boca Raton, FL. p. B-70 (1979).

2. U.S. National Research Council. Drinking water and health. Vol. 7. National Academy Press, Washington, DC (1987).

3. Hawley, G.G. Condensed chemical dictionary. 12e édition. Van Nostrand Reinhold, New York, NY. p. 257 (1993).

4. Rice, R.G. et Gomez-Taylor, M. Occurrence of by-products of strong oxidants reacting with drinking water contaminants — scope of the problem. Environ. Health Perspect., 69 : 31 (1986).

5. Wolfe, R.L., Ward, N.R. et Olson, B.H. Inorganic chloramines as drinking water disinfectants: a review. J. Am. Water Works Assoc., 76(5) : 74 (1984).

6. Kirmeyer, G.J., Foust, G.W., Pierson, G.L., Simmler, J.J. et Lechevallier, M.W. Optimizing chloramine treatment. Préparé pour l'American Water Works Association Research Foundation (1993).

7. White, G.C. The handbook of chlorination and alternative disinfectants. 3e édition. Van Nostrand Reinhold, New York, NY. p. 196 (1992).

8. U.S. National Research Council. Drinking water and health. Vol. 2. National Academy Press, Washington, DC (1980).

9. Trussell, R.R. et Montgomery, J.M. Control strategy 1: alternative oxidants and disinfectants. Dans : Water research for the new decade; 1991 Annual American Water Works Association Conference Proceedings, 23-27 juin, Philadelphie, PA. p. 43 (1991).

10. Johnson, J.D. et Jensen, J.N. THM and TOX formation: routes, rates, and precursors. J. Am. Water Works Assoc., 78(4) : 156 (1986).

11. Brodtmann, N.V. et Russo, P.J. The use of chloramine for reduction of trihalomethanes and disinfection of drinking water. J. Am. Water Works Assoc., 71 : 40 (1979).

12. Lechevallier, M.W., Cawthon, C.D. et Lee, R.G. Inactivation of biofilm bacteria. Appl. Environ. Microbiol., 54 (10) : 2492 (1988).

13. Lechevallier, M.W., Lowry, C.D. et Lee, R.G. Disinfecting biofilms in a model distribution system. J. Am. Water Works Assoc., 82(7) : 87 (1990).

14. Bull, R.J. et Kopfler, F.C. Chloramine by-product profiles. Dans : Health effects of disinfectants and disinfection by-products. Préparé pour l'American Water Works Association Research Foundation. p. 36 (1991).

15. Isaac, R.A. et Morris, J.C. Transfer of active chlorine from chloramine to nitrogenous organic compounds. 2. Mechanism. Environ. Sci. Technol., 19(9) : 810 (1985).

16. Colton, E. et Jones, M.M. Monochloramine. J. Chem. Educ., 32 : 485 (1955).

17. Hazardous Substances Data Bank. Monochloramine (CAS Registry Number: 10599-90-3), complete update on 10/02/90. National Library of Medicine, Bethesda, MD (1991).

18. Neden, D.G., Jones, R.J., Smith, J.R., Kirmeyer, G.J. et Foust, G.W. Comparing chlorination and chloramination for controlling bacterial regrowth. J. Am. Water Works Assoc., 84(7) : 80 (1992).

19. Greater Vancouver Regional District. Greater Vancouver Regional District environmental impact assessment of proposed secondary disinfection of drinking water. Baseline (stage 1) report. Préparé pour le Greater Vancouver Regional District par Norecl Environmental Consultants Ltd., Richmond, BC, et Dayton and Knight Ltd., Vancouver, BC (1992).

20. Proulx, A. et Douglas, I. Evaluation of post-chloramine treatment in Ottawa-Carleton. Présenté à la 1994 American Water Works Association Conference (Ontario Section), Windsor, 1-4 mai (1994).

21. Douglas, I. Communication personnelle. Division de l'eau, Département des services environnementaux, Municipalité régionale d'Ottawa-Carleton, Ottawa (1994).

22. Jolley, R.L. et Carpenter, J.H. A review of the chemistry and environmental fate of reactive oxidants in chlorinated water. Dans : Water chlorination: environmental impact and health effects. Vol. 4. R.L. Jolley, W.A. Brungs, J.A. Cotruvo, R.B. Cumming, J.S. Mattice et V.A. Jacobs (dir. de publ.). Ann Arbor Science Publishers, Ann Arbor, MI. p. 3 (1983).

23. Jolley, R.L., Jones, G., Wilson Pitt, W. et Thompson, J.E. Chlorination of organics in cooling water and process effluents. Dans : Water chlorination: environmental impact and health effects. Vol. 1. R.L. Jolley (dir. de publ.). Ann Arbor Science Publishers, Ann Arbor, MI. p. 105 (1978).

24. Grant, W.M. Toxicology of the eye. 2e édition. C.C. Thomas (dir. de publ.). Springfield, IL. p. 572 (1974).

25. American Public Health Association, American Water Works Association et Water Pollution Control Federation. Standard methods for the examination of water and wastewater. 17e édition. L.S. Clesceri, A.E. Greenberg et R.R. Trussell (dir. de publ.). Washington, DC. p. 4-45 (1989).

26. Beier, A.G. Chlorine residuals and testing. Communication présentée à l'Alberta Water and Wastewater Operators Association, 17th Annual Seminar, Banff, 12 mars. Alberta Environment (1992).

27. Coventry, F.L., Shelford, V.E. et Miller, L.F. The conditioning of a chloramine treated water supply for biological purposes. Dans : Ecology. Vol. XVI. Brooklyn Botanic Garden, Brooklyn, NY (1935).

28. Abdel-Rahman, M.S., Waldron, D.M. et Bull, R.J. A comparative kinetics study of monochloramine and hypochlorous acid in rat. J. Appl. Toxicol., 3(4) : 175 (1983).

29. Kotiaho, T., Wood, J.M., Wick, P.L., Dejarme, L.E., Ranasinghe, A., Cooks, R.G. et Ringhand, H.P. Time persistence of monochloramine in human saliva and stomach fluid. Environ. Sci. Technol., 26(2) : 302 (1992).

30. Scully, F.E., Jr. et White, W.N. Reactions of chlorine, monochloramine in the GI tract. Environ. Sci. Technol., 25(5) : 820 (1991).

31. Scully, F.E., Jr., Mazina, K., Sonenshine, D.E. et Ringhand, H.P. Toxicological significance of the chemical reactions of aqueous chlorine and chloramines. Dans : Biohazards of drinking water treatment; 194th National Meeting of the Environmental Chemistry Division of the American Chemical Society, New Orleans, LA, septembre 1987. R.A. Larson (dir. de publ.). Lewis Publishers, Chelsea, MI. p. 141 (1988).

32. Piva, T.J., Newsholme, E.A. et Goldstein, L. Inhibition by monochloramine of the transport of glutamine and glucose in HeLa cells and lymphocytes. Int. J. Biochem., 23(12) : 1421 (1991).

33. Maier, K., Hinze, H. et Holzer, H. Inactivation of enzymes and enzyme inhibitor by oxidative modification with chlorinated amines and metal-catalysed oxidation systems. Biochim. Biophys. Acta, 1079(2) : 238 (1991).

34. Gosselin, R.E., Smith, R.P., Hodge, H.C. et Braddock, J.E. Clinical toxicology of commercial products. 5e édition. Williams and Wilkins, Baltimore, MD. p. III-22 (1984).

35. Gapany-Gapanavicius, M., Molho, M. et Tirosh, M. Chloramine-induced pneumonitis from mixing household cleaning agents. Br. Med. J., 285(6348) : 1086 (1982).

36. Minami, M., Katsumata, M., Miyake, K., Inagaki, H., Fan, X.H., Kubota, H., Yamano, Y. et Kimura, O. Dangerous mixture of household detergents in an old-style toilet: a case report with simulation experiments of the working environment and warning of potential hazard relevant to the general environment. Hum. Exp. Toxicol., 11 : 27 (1992).

37. Eichelsdörfer, D., Slovak, J., Dirnagl, K. et Schmid, K. The irritant effect (conjunctivitis) of chlorine and chloramines in swimming pool water. Vom Wasser, 45 : 17 (1975).

38. Eaton, J.W., Kolpin, C.F., Swofford, H.A., Kjellstrand, C.M. et Jacob, H.S. Chlorinated urban water: a cause of dialysis-induced hemolytic anaemia. Science, 181 : 463 (1973).

39. Kjellstrand, C.M., Eaton, J.W., Yawata, Y., Swofford, H., Kolpin, C.F., Buselmeier, T.J., Von Hartitzsch, B. et Jacob, H.S. Hemolysis in dialyzed patients caused by chloramines. Nephron, 13 : 427 (1974).

40. Tipple, M.A., Bland, L.A., Favero, M.S. et Jarvis, W.R. Investigation of hemolitic anaemia after chloramine exposure in a dialysis center. Am. Soc. Artif. Intern. Organs (ASAIO) Trans., 34(4) : 1060 (1988).

41. Wintrobe, M.M., Richard, G., Boggs, D.R., Bithell, T.C., Foerster, J., Athens, J.W. et Lukens, J.N. Clinical hematology. 8e édition. Lea & Febiger, Philadelphie, PA. p. 786 (1981).

42. Moore, G.S. et Calabrese, E.J. The health effects of chloramines in potable water supplies: a literature review. J. Environ. Pathol. Toxicol., 4 : 257 (1980).

43. Daniel, F.B., Condie, L.W., Robinson, M., Stober, J.A., York, R.G., Olson, G.R. et Wang, S.R. Comparative subchronic toxicity studies of three disinfectants. J. Am. Water Works Assoc., 82(10) : 61 (1990).

44. Lubbers, J.R., Chaudan, S. et Bianchine, J.R. Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. Fundam. Appl. Toxicol., 1 : 334 (1981).

45. Wones, R.G., Deck, C.C., Stadler, B., Roark, S., Hogg, E. et Frohman, L.A. Effects of drinking water monochloramine on lipid and thyroid metabolism in healthy men. Environ. Health Perspect., 99 : 369 (1993).

46. Zierler, S., Danley, R.A. et Feingold, L. Type of disinfectant in drinking water and pattern of mortality in Massachusetts. Environ. Health Perspect., 69 : 275 (1986).

47. Zierler, S., Feingold, L., Danley, R.A. et Craun, G.F. Bladder cancer in Massachusetts related to chlorinated and chloraminated drinking water: a case-control study. Arch. Environ. Health, 43(2) : 195 (1988).

48. U.S. Environmental Protection Agency. EPA sees flaws risk studies linking chlorine, chloramine to cancer. Chem. Regul. Rep., 16(3) : 61 (1992).

49. Bercz, J.P., Jones, L., Garner, L., Murray, D., Ludwig, A. et Boston, J. Subchronic toxicity of chlorine dioxide and related compounds in drinking water in the nonhuman primate. Environ. Health Perspect., 46 : 47 (1982).

50. Herren-Freund, S.L. et Pereira, M.A. Carcinogenicity of by-products of disinfection in mouse and rat liver. Environ. Health Perspect., 69 : 59 (1986).

51. Moore, G.S., Calabrese, E.J. et McGee, M. Health effect of monochloramine in drinking water. J. Environ. Sci. Health, A15(3) : 239 (1980).

52. Abdel-Rahman, M.S., Suh, H.D. et Bull, R.J. Toxicity of monochloramine in rat: an alternative drinking water disinfectant. J. Toxicol. Environ. Health, 13 : 825 (1984).

53. Revis, N.W., Holdsworth, G. et McCauley, P. Effect of drinking water containing chlorine and monochloramine on cholesterol and triglyceride levels in the liver of the pigeon and rabbit. Dans : Chlorination: chemistry, environmental impact and health effects. Vol. 6. R.L. Jolley, L.W. Condie, J.D. Johnson, S. Katz, R.A. Minear, J.S. Mattice et V.A. Jacobs (dir. de publ.). Lewis Publishers, Chelsea, MI. p. 309 (1990).

54. Exon, J.H., Koller, L.D., O'Reilly, C.A. et Berck, J.P. Immunotoxicologic evaluation of chlorine-based drinking water disinfectants, sodium hypochlorite and monochloramine. Toxicology, 44(3) : 257 (1987).

55. Baker, H.J., Lindsey, J.R. et Weisbroth, S.H. (dir. de publ.). The laboratory rat. Vol. I. Biology and diseases. Academic Press, New York, NY (1979).

56. Harkness, J.E. et Wagner, J.E. The biology and medicine of rabbits and rodents. 3e édition. Lea & Febiger, Philadelphie, PA (1989).

57. Gulf South Research Institute. A subchronic study of chloramine generated *in situ* in the drinking water of F344 rats and B6C3F1 mice. Project 414-798. Ébauche d'un rapport préparé pour Tracor-Jito, Inc., Rockville, MD (1981).

58. National Toxicology Program (NTP). Toxicology and carcinogenesis studies of chlorinated water (CAS nos. 7782-50-5 and 7681-52-9) and chloraminated water (CAS no. 10599-90-3) (deionized and charcoal-filtered) in F344/N rats and B6C3F$_1$ mice (drinking water studies). NTP TR 392, NIH Publication No. 92-2847, National Institutes of Health, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC (1992).

59. Daniel, F.B., Ringhand, H.P., Robinson, M., Stober, J.A. et Olson, G.R. Comparative subchronic toxicity of chlorine and monochloramine in the B6C3F1 mouse. J. Am. Water Works Assoc., 83(11) : 68 (1991).

60. Abdel-Rahman, M.S., Berardi, M.R. et Bull, R.J. Effect of chlorine and monochloramine in drinking water on the developing rat fetus. J. Appl. Toxicol., 2(3) : 156 (1982).

61. Carlton, B.D., Barlett, P., Basaran, A., Colling, K., Osis, I. et Smith, M.K. Reproductive effects of alternative disinfectants. Environ. Health Perspect., 69 : 237 (1986).

62. Shih, K.L. et Lederberg, J. Effects of chloramine on *Bacillus subtilis* deoxyribonucleic acid. J. Bacteriol., 125 : 934 (1976).

63. Shih, K.L. et Lederberg, J. Chloramine mutagenesis in *Bacillus subtilis*. Science, 192 : 1141 (1976).

64. Meier, J.R., Rudd, C.J., Blazak, W.F., Riccio, E.S. et Miller, R.G. Comparison of the mutagenic activities of water samples disinfected with ozone, chlorine dioxide, monochloramine, or chlorine. Environ. Mutagen., 8 (Suppl. 6) : 55 (Abstr.) (1986).

65. Thomas, E.L., Jefferson, M.M., Bennett, J.J. et Learn, D.B. Mutagenic activity of chloramines. Mutat. Res., 188(1) : 35 (1987).

66. Meier, J.R., Bull, R.J., Stober, J.A. et Cimino, M.C. Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. Environ. Mutagen., 7(2) : 201 (1985).

67. Kanniganti, R., Johnson, J.D., Ball, L.M. et Charles, M.J. Identification of compounds in mutagenic extracts of aqueous monochloraminated fulvic acid. Environ. Sci. Technol., 26(10) : 1998 (1992).

68. Krasner, S.W. et Barrett, S.E. Aroma and flavor characteristics of free chlorine and chloramines. Dans : Proceedings of the 12th Annual American Water Works Association Water Quality Technology Conference, Denver, CO, 2-5 décembre. p. 381 (1984).

69. Mallevialle, J. et Suffet, J.H. Identification and treatment of tastes and odors in drinking water. American Water Works Association Research Foundation, Denver, CO (1987).

70. Wolfe, R.L., Means, E.G., III, Marshall, K.D. et Barrett, S.E. Biological nitrification in covered reservoirs containing chloraminated water. J. Am. Water Works Assoc., 80(9) : 109 (1988).

71. Bryant, E.A., Fulton, G.P. et Budd, G.C. Disinfection alternatives for drinking water. E.A. Bryant, G.P. Fulton et G.C. Budd (dir. de publ.). Van Nostrand Reinhold, New York, NY. p. 3 (1992).

72. Wolfe, R.L., Lieu, N.I., Izaguirre, G. et Means, E.G. Ammonia-oxidizing bacteria in a chloraminated distribution system: seasonal occurrence, distribution, and disinfection resistance. J. Am. Water Works Assoc., 56(2) : 451 (1990).

73. Valentine, R.L. Disappearance of monochloramine in the presence of nitrite. Dans : Water chlorination: environmental impact and health effects. Vol. 5. R.L. Jolley, R.J. Bull, W.P. Davis, S. Katz, M.H. Roberts, Jr. et V.A. Jacob (dir. de publ.). Lewis Publishers, Chelsea, MI. p. 975 (1985).

74. Valentine, R.L., Brandt, K.I. et Jafvert, C.T. A spectrophotometric study of the formation of an unidentified monochloramine decomposition product. Water Res., 20(8) : 1067 (1986).

75. Reiber, S. Investigating the effects of chloramines on elastomer degradation. J. Am. Water Works Assoc., 85(8) : 101 (1993).

76. Lykins, B.W., Jr. et Koffskey, W. Products identified at an alternative disinfection pilot plant. Environ. Health Perspect., 69 : 119 (1986).

77. Morris, J.C. et Baum, B. Precursors and mechanisms of haloform formation in the chlorination of water supplies. Dans : Water chlorination: environmental impact and health effects. Vol. 2. R.L. Jolley, H. Gorchev et D.H. Hamilton, Jr. (dir. de publ.). Ann Arbor Science Publishers, Ann Arbor, MI. p. 29 (1978).

78. Topudurti, K.V. et Haas, C.N. Chloroform formation by the transfer of active chlorine from monochloramine to phloroacetophenone. Dans : Chlorination: chemistry, environmental impact and health effects. Vol. 6. R.L. Jolley, L.W. Condie, J.D. Johnson, S. Katz, R.A. Minear, J.S. Mattice et V.A. Jacobs (dir. de publ.). Lewis Publishers, Chelsea, MI. p. 649 (1990).

79. Amy, G.L., Greenfield, J.H. et Cooper, W.J. Organic halide formation during water treatment under free chlorine versus chlorination conditions. Dans : Chlorination: chemistry, environmental impact and health effects. Vol. 6. R.L. Jolley, L.W. Condie, J.D. Johnson, S. Katz, R.A. Minear, J.S. Mattice et V.A. Jacobs (dir. de publ.). Lewis Publishers, Chelsea, MI. p. 605 (1990).

80. Krasner, S.W., McGuire, M.J., Jacangelo, J.G., Patania, N.L., Reagan, K.M. et Aieta, M.E. The occurrence of disinfection by-products in US drinking water. J. Am. Water Works Assoc., 81(8) : 41 (1989).

81. Stephen, A.A., Dressman, R.C., Sorrell, R.K. et Brass, H.J. Organic halogen measurements: current uses and future prospects. J. Am. Water Works Assoc., 77(4) : 146 (1985).